

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Direktor: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier

BEITRAG ZUR KENNTNIS
DER EPIDERMOLYSIS BULLOSA HEREDITARIA
DYSTROPHICA ET ALBO-PAPULOIDEA (Pasini)
MIT 13 TEXTABBILDUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ruthild Simon
aus Berlin

1963

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Direktor: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier

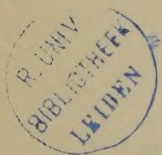
BEITRAG ZUR KENNTNIS
DER EPIDERMOLYSIS BULLOSA HEREDITARIA
DYSTROPHICA ET ALBO-PAPULOIDEA (Pasini)
MIT 13 TEXTABBILDUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ruthild Simon
aus Berlin

1977/64

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt
Referent: Privatdozent Dr. med. Werner Thies
Korreferent: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15. 2. 1963

Inhaltsverzeichnis

I.	Geschichtliches	Seite	5
II.	Eigene Beobachtung		9
III.	Diskussion		
	Epidermolysis bullosa hereditaria polydysplastica, -simplex, -dystrophica, Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica et albopapu- loidea		
	1) Klinik		31
	a) Blasen		31
	b) Postbullöse Narben und Hautatrophien		33
	c) Nagelveränderungen		34
	d) Schleimhautveränderungen		35
	e) Milien		35
	f) Allgemeine Begleitsymptome		36
	2) Histologie		39
IV.	Pathogenese und Ätiologie		43
V.	Genetik		47
VI.	Therapie		51
VII.	Zusammenfassung		53
	Literaturverzeichnis		55

I. Geschichtliches

Als Epidermolysis bullosa wird eine hereditäre blasenbildende Dermatose auf Grund mechanischer Insulte bezeichnet.

Das Krankheitsbild der Epidermolysis bullosa hereditaria wurde erstmalig 1882 von Goldscheider beschrieben. Köbner (1886) hob dann die Epidermolysis aus der Pemphigusgruppe heraus und führte den heute gebräuchlichen Namen Epidermolysis bullosa hereditaria ein. Von Blumer (1892) erschien die erste ausführliche Studie unter dem Titel "Hereditäre Neigung zu traumatischer Blasenbildung".

Daraufhin folgten Beschreibungen typischer Krankheitsbilder von Lesser (1892), Hoffmann (1895), Elliot (1895), Török (1899) u. a., wobei auch auf das Vorkommen von Nageldystrophien und Hautatrophien hingewiesen wurde (Herzfeld 1893). Letztere Form wurde später - im Unterschied zu der ohne sekundäre Hautveränderungen abheilenden Form - Epidermolysis bullosa dystrophica genannt.

Eine Trennung der verschiedenen Erscheinungsformen der Epidermolysis bullosa hereditaria war bis dahin nicht allgemein durchgeführt worden; sie erfolgte erst später teils nach klinischen, teils nach genetischen Gesichtspunkten.

Hallopeau (1898) gab einen zusammenfassenden Überblick über die Symptomatik der verschiedenen Epidermolysisformen, wobei er eine einfache bullöse, eine dystrophische bullöse und eine frustrane Form unterschied.

Nicolas, Moutot, Charlet (1913) hoben eine Sonderform heraus, die mit Blasenbildung und nachfolgenden hyperplastischen Gewebsreaktionen (ulcerovegetierenden Läsionen), laryngo-trachealen Stenosen und Nageldystrophien einhergeht.

W. Siemens (1922) ordnete die bullösen Erkrankungen nach ihrer Blasenentstehung, indem er die mechanische, spontane und aktinische Blasenbildung voneinander trennte und die mechanische als Epidermolysis (E. simplex, dystrophica, tarda, neurotica toxica), die spontane als Pemphigus (P. congenitalis und multiformis (Dühring), P. verus) und die aktinische als Hydroa (H. solare, H. e radiis usw.) bezeichnete.

Eine neue, grundlegende Einteilung der Epidermolysis bullosa, der sich Cockayne (1938) und Tulipan (1938) anschlossen, traf W. Siemens (1921) unter genetischen Gesichtspunkten, wobei unter den traumatischen Epidermolysen zwei Formen unterschieden werden:

1) die Epidermolysis bullosa dominans, die klinisch weitgehend der Epidermolysis bullosa simplex und teilweise der Epidermolysis bullosa dystrophica entspricht und

2) die Epidermolysis bullosa recessiva, die sich mit der dystrophischen (polydysplastischen) Form deckt.

Nach Heymann (1927), Maskillejson (1929), Siemens (1921) sind beide Formen klinisch verwandte, ätiologisch jedoch völlig wesensverschiedene Krankheitsprozesse, denen nur die traumatische Blasenbildung gemeinsam ist: die einfache Epidermolysis (E. simplex) ist eine superficielle, dominant erbliche, die dystrophische Epidermolysis eine profunde, recessiv erbliche Form. Nach den Angaben anderer Autoren dagegen wie Hallopeau (1896), Bettmann (1903), Sakaguchi (1916), Mayr-Katz (1922) gehören beide Formen, zum Teil auf Grund von Beobachtungen beider Erscheinungsbilder in eine Familie zusammen.

Eine zusammenfassende Übersicht gibt folgendes Schema von Siemens (1921):

Nach klin. Gesichtspunkten	Bullosis mech. dystrophica (cum dystrophia ungium)	Bullosis mech. simplex
Nach histolog.- anat. Gesichtspunkten	Bullosis mech. profunda (s. epidermolytica)	Bullosis mech. superficialis (s. acantholytica)
Nach ätiolog. Gesichtspunkten	Bullosis mech. hered. recessiva	Bullosis mech. hered. dominans

Der dominante Erbgang der Epidermolysis wird nach Siemens (1922) durch Unregelmäßigkeiten kompliziert, jedoch kommt in einer Familie immer nur dieselbe Form zur Ausbildung.

Touraine (1942) gab in seiner "Classification des Epidermolyses bulleuses" eine Einteilung, die genetische und klinische Gesichtspunkte vereinigt.

Er unterscheidet drei verschiedene Formen der Epidermolysis bullosa: die beiden ersten werden dominant vererbt und umfassen

- 1) die Epidermolysis bullosa simplex und
- 2) die Epidermylosis bullosa dystrophica et hyperplastica, die dritte Form zeigt recessiven Erbgang und wird als
- 3) Epidermolysis bullosa polydysplastica bezeichnet.

Diesen Hauptgruppen ordnet Touraine alle anderen beschriebenen Formen unter, so daß sich im wesentlichen folgendes Einteilungsschema ergibt:

- 1) Epidermolysis bullosa simplex mit restitutio ad integrum,
- 2) Epidermolysis bullosa dystrophica et hyperplastica mit Blasen- und folgender Narbenbildung, Milien und hyperplastischen Dysplasien.

Eine Variante dieser Gruppe ist die von Pasini (1928) beschriebene Epidermolysis bullosa dystrophica et albo-papuloidea, bei der sich im Laufe des Lebens (meist zu der Pubertätszeit), unabhängig von dem Erscheinen der Blasen, Narben und Milien, weißliche oder elfenbeinfarbene, isolierte oder gruppierte, flachpapulöse Effloreszenzen auf seborrhoischem Boden entwickeln.

- 3) Epidermolysis bullosa polydysplastica, immer mit Schleimhautbeteiligung und atrophischen Narben, häufig mit weiteren Anomalien vornehmlich hypoplastischer Art (Zahn- und Nagelanomalien, Hypotrichose, Acrocyanose u. a. m.) einhergehend.

Von den klinischen Erscheinungsformen lassen sich hier die ulcero-vegetierende Form von Nicolas, Moutot, Charlet (1913), die maculöse Form von Mendes da Costa (1908) (mit diffuser oder fleckiger Pigmentation, Alopecia und frühzeitigem Tod) und die letalen Varianten von Herlitz (1935), Heinrichsbauer (1938) und Touraine (1942) einordnen.

E. Hoffmann (1948) faßt die Tourain sche, Pasini sche und Nicolas sche Varietät als Epidermolysis bullosa hyperplastica oder media zusammen.

In neuerer Zeit wurde wiederholt auf eine lokalisierte Epidermolysis bullosa an den Füßen hingewiesen (Cockayne (1908), Weber (1926), Heymann (1927), Portugal (1936), Marchionini (1938), Franke und Davis (1943) u. a.), die nach Lutz (1957) als Epidermolysis bullosa tarda bezeichnet wird.

Auf Grund der Literatur hat sich eine einheitliche Einteilung noch nicht allgemein durchgesetzt. Während einige Autoren nur die einfache von der dystrophischen Form unterscheiden, grenzen andere noch eine weitere (Epidermolysis bullosa polydysplastica bzw. letale Formen) ab.

Im folgenden wird über eine familiäre Epidermolysis aus unserem eigenen Krankengut berichtet.

In einem weiteren Teil der Arbeit wird auf die verschiedenen Formen der Epidermolysis bullosa hereditaria (E. b. h.) eingegangen und besonders die Epidermolysis bullosa hereditaria et albo-papuloidea Pasini (E. b. h. dyst. alb. pap.) herausgestellt.

II. Eigene Beobachtung

Es handelt sich um einen 50jährigen Patienten Willy Th., der im März 1959 in stationäre Behandlung der Universitäts-Hautklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus (Berlin) kam.

Familienanamnese: Die Eltern des Patienten (keine Konsanguinität) leben nicht mehr und wiesen nach seiner Kenntnis weder Haut- noch Nagelveränderungen auf. Unser Patient ist das fünfte von acht Kindern seiner Eltern (4 Brüder, 4 Schwestern). Bei einem jüngeren Bruder (im Krieg gefallen) sollen sofort nach der Geburt Rötung und Blasen am Stamm und in späteren Lebensjahren immer wieder auch an anderen Körperstellen aufgetreten sein. Eine ältere Schwester unseres Patienten weist Nagelveränderungen an den Fingern und völligen Schwund aller Fußnägel auf. Eine Blasenbildung ist jedoch bei ihr niemals beobachtet worden. Dagegen zeigt ihre einzige Tochter seit früher Kindheit eine deutliche Neigung zur Blasenbildung an den Knien und Knöcheln und zunehmende Wachstumsstörungen einiger Fingernägel bei fast völligem Schwund der Fußnägel.

Bei den anderen Geschwistern und deren Kindern haben sich niemals Nagel- und blasige Hautveränderungen gezeigt. In der Familie sonst keine anderen organischen Krankheiten. (Tbc., Asthma, Struma, Diabetes, Nervenleiden.) Unser Patient ist verheiratet, kinderlos.

Eigenanamnese: In der Kindheit Windpocken, Scharlach und Lungenentzündung, mit 22 Jahren (1932) eine Gonorrhoe. Im Krieg eine Schußverletzung des linken Unterarms und rechten Oberschenkels. 1945 wurde röntgenologisch ein Ulcus duodeni festgestellt. Seit der Kindheit bestehen leichte Schluckbeschwerden, "als ob der Hals zu eng wäre".

Spezielle Anamnese: (nach Angaben des Patienten und der älteren Schwestern): Die ersten Hauterscheinungen mit Rötung und Blasenbildung am ganzen Stamm traten unmittelbar nach der Geburt auf. In der Säuglings- und Kinderzeit entwickelten sich wiederholt am Bauch, in der Lendengegend, an den Oberschenkeln, im Bereich der Brust und am Rücken kleine, leicht platzende Blasen mit wäßrigem Inhalt, die unter Hinterlassung narbiger Hautbezirke abheilten. Die Blasenbildung erfolgte hauptsächlich an Stellen, die dem Druck bzw. der Reibung der Kleidung besonders ausgesetzt waren. Die Anordnung der Blasen bzw. der nachfolgenden Hautveränderungen am Bauch und in der Lendengegend, entsprechend dem Sitz der Hose, und ihre diffuse Verteilung an der Brust durch das Scheuern des Hemdes zeigten dies deutlich. Nach geringstem Stoß und Zusammenschlagen der Knöchel entwickelten sich auch hier und an den Knien bis zu pflaumengroße Blasen mit wäßrigem Inhalt, die meist bald platzten und unter bläulich-roter Verfärbung der betroffenen Hautbezirke abheilten.

Das Aufschießen der Blasen erfolgte bevorzugt an heißen Sommertagen unter leichtem Juckreiz und Brennen. Die Mundschleimhaut, insbesondere die Zunge, wurde häufig von Blasen befallen, die hier ein wundtes Gefühl verursachten.

Die Zehennägel waren niemals vollständig ausgebildet. Nach leichtem oder stärkerem Stoß veränderten auch die Fingernägel ihre Form, indem die Nagelplatten, teilweise unter schwärzlicher Verfärbung, sich verdickten oder hauchdünn wurden. Die Nägel zeigten eine langsam fortschreitende Umformung, während die Blasenbildungen zeitweise seltener waren. So traten nach dem 15. Lebensjahr nur noch vereinzelt Blasen, hauptsächlich an der Zungenspitze, auf. Das Allgemeinbefinden war bis auf eine übermäßige Schweißbildung an den Füßen und Händen, die als wenig lästig empfunden wurde, ungestört.

Jetzige Beschwerden: Die jetzigen Hauterscheinungen unseres Patienten bestehen seit 1945. Sie begannen mit einer umschriebenen Rötung und Blasenbildung in der Leisten-Damm-Gegend, die sich später auch auf die Analfalte, die Innenseiten der Oberschenkel und stellenweise auf den Bauch ausdehnte.

Nach einer mehrwöchigen stationären Behandlung (Oktober 1946) kam es nach vorübergehender Besserung des Lokalbefundes 1947 zu einem Rückfall und erneut zur Krankenhausaufnahme.

Aus dem Krankenblatt Oktober 1947:

39jähriger Patient in mäßigem E- und AZ.
Allgemeinstatus o. B.

Haut- und Schleimhautbefund: In der Anal- und Genitocruralfalte und auf der Innenseite beider Oberschenkel finden sich rötlich-braune, leicht schuppende, zum Teil noch mit Blasenresten versehene, angeordnet streifenförmig gering infiltrierte Herde. Am Stamm, über der Brust und am Rücken zeigen sich zahllose leicht atrophische bis markstückgroße weißliche Stellen auf braun pigmentierter Haut.

Die klinischen und serologischen Untersuchungen wiesen bis auf die Röntgenaufnahme des Magens keine pathologischen Veränderungen auf bzw. waren negativ: Pirquet, Jodteste, Seroreaktionen (auch nach Provokation mit 0,3 Neosalvarsan i.v.) negativ, Blutbild o. B., Rö.-Thorax o. B., Rö.-Magen; bei glatter Ösophagus-Cardia-Passage findet sich an der Vorderwand des Bulbus ein Ulcus duodeni, Gastritis, normale Entleerungszeit.

Es wurde die Verdachtsdiagnose einer Dermatitis herpetiformis Duhring gestellt.

Die Behandlung erfolgte anfangs mit Puder sowie mit Farbstoffen an den nässenden Stellen.

Ein erneutes Auftreten einzelner Blasen wurde im Laufe der Behandlung mehrfach beobachtet.

Spezielle Zwischenanamnese: In den folgenden Jahren dehnte sich der erkrankte Hautbezirk im Dammbereich und an der Innenseite der Oberschenkel mit unregelmäßiger Begrenzung immer weiter aus. Unter Juckreiz wechselnder Intensität bildeten sich ständig einzelne neue Blasen, die nach Platzen der Blasendecke geringgradige Sekretion und gelegentlich kleine blutende Erosionen, vor allem perianal, hervorriefen. In den Sommermonaten traten die Blasenschübe, verbunden mit Juckreiz, häufiger auf, so daß eine gewisse Abhängigkeit des Lokalbefundes von der Jahreszeit bestand. Gelegentlich entwickelten sich auch vereinzelt Blasen an der Zungenspitze und verursachten hier leichte Mißempfindungen. An anderen Körperstellen zeigten sich keine weiteren Blasen. Bis auf den manchmal sehr lästigen Juckreiz blieb das Allgemeinbefinden ungestört.

Anfang 1957 erfolgte wegen verstärkten Juckreizes und vermehrter Blasenbildung wieder stationäre Aufnahme.

Aus der Krankengeschichte vom Juni 1957:

Status praesens:

48jähriger Patient in mäßigem AZ und KZ. Haut und Schleimhäute schlecht durchblutet.

Kopf frei beweglich, NAP frei.

Augen: Pupillen rund, mit prompter Licht- und Konvergenzreaktion.

Nase und Ohren: äußerlich o. B.

Mund: Zunge feucht, belegt (s. Lokalbefund), Ober- und Unterkiefer: Prothesen, Rachenschleimhaut leicht gerötet.

Thorax: symmetrisch, seitengleich beatmet.

Pulmo: sonorer Klopfschall, im linken Unterfeld feinblasige Rg.

Cor: Herztöne rein, Aktion regelmäßig, RR 130/80 mm Hg.

Haut- und Schleimhautbefund:

In der Genitoanalfalte findet sich eine unregelmäßig begrenzte Rötung mit Schuppung und teilweise Mazeration. Von diesem Bezirk aus erstreckt sich eine fleckförmige Rötung mit einzelnen rundlichen, geröteten, leicht atrophischen Effloreszenzen auf die Umgebung der Nates und der Oberschenkel. Die Effloreszenzen sind teilweise bogenförmig, teilweise strichförmig angeordnet. Die Einzelherde zeigen eine geringe Schuppung, der Rand ist bei einigen Elementen geringfügig erhaben, lichenifiziert und erodiert (Abb. 1 a).

Die Haut des Stammes und der proximalen Anteile der Oberschenkel und der Oberarme weist dichtstehende fleckförmige atrophische Herde mit leichter Depigmentation und gefälteter Oberfläche auf.

Auf dem Zungenrücken hat sich ein umschriebener atrophischer Bezirk ausgebildet, in dem einzelne weiße Flecke auffallen.

Die klinischen Untersuchungsergebnisse waren o. B.: BSG. 6/12, Blutbild o. B., Urinstatus o. B. Jodteste, Seroreaktionen, Nelson-Test negativ.

Feingewebliche Untersuchung eines Probeexcisates aus der Genitocruralfalte (Präp. Nr. 147/57):

An einer Stelle des Präparates ist die Epidermis in ihrer ganzen Breite abgehoben. Sie bildet die Decke einer durch Fibrinfäden wabig unterteilten Blase. Ihre Zellen zeigen ein stärkeres intrazelluläres Ödem. Die den Blasenboden bildende Cutis enthält perivaskuläre Infiltrate, in denen reichlich Eosinophile (Leukozyten) auffallen. Die übrige Epidermis ist regelrecht, vielleicht etwas stärker verhornt. An einer Stelle findet sich eine kleine Follikelcyste.

Verdachtsdiagnose: Dermatitis herpetiformis Duhring.

Unter der Behandlung mit Neo-Uliron, Testoviron, 6 Mega Penicillin sowie einer Lokaltherapie mit Andantolgelee, Aristamidgel, Calmitol-Eucerin und Sebum ovile klangen die akuten Erscheinungen ab, obwohl sich im Verlaufe der Behandlung noch mehrere Blasenschübe auf den rötlich infiltrierten Herden zeigten. Der Juckreiz wurde durch Kal. perm. -Sitzbäder und Avil gelindert.

Wegen des Verdachtes auf eine Lues III wurden in der Zeit von 1945 - 1957 ambulant vier Penicillinkuren durchgeführt.

Zwischenanamnese: Nach der Entlassung aus der stationären Behandlung 1957 war zunächst eine deutliche Besserung des Lokalbefundes bei gutem Allgemeinbefinden festzustellen. Einige Zeit später bildeten sich aber wieder ständig neue Blasen, die von einem manchmal sehr heftigen Juckreiz und Brennen begleitet waren. Im März 1959 erfolgte deshalb eine erneute stationäre Einweisung in die Hautklinik der Freien Universität im Rudolf-Virchow-Krankenhaus.

Befund vom März 1959:

Allgemeinbefund:

50jähriger Patient in gutem AZ und EZ. Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet. Kein Ikterus, keine Ödeme, keine allgemeinen Lymphknotenschwellungen. Sensorium frei, Psyche unauffällig.

Kopf: Nicht druck- und klopfempfindlich.

Augen: Pupillen rund, reagieren auf L. und C. Kein Nystagmus.

Mund: Zunge feucht (weiteres s. Lokalbefund), Rachen und Tonsillen reizlos, Ober- und Unterkiefer: Prothesen.

Nase und Ohren: äußerlich o. B.

Hals: Keine Lymphknotenschwellungen, keine Struma.

Thorax: Symmetrisch, seitengleich beatmet.

Pulmo: Sonorer Klopfeschall, Grenzen gut atemverschieblich, Vesikuläratmen.

Cor: Normale Herzkonfiguration. Aktion regelmäßig, Töne rein, RR 130/90 mm Hg.



Abb. 1a

Th., Willy, 48 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica. Bogig begrenzte Herde mit leicht erhabenen, geröteten, schuppenden oder erosiven Veränderungen in den Randpartien (Befund 1957).

Abdomen: Bauchdecken weich. Kein Druckschmerz, keine Resistenzen palpabel. Nierenlager frei.

Extremitäten: Beweglichkeit aktiv und passiv gut. Li. Unterarm und re Oberschenkel reizlose Schußverletzungsnarbe. Reflexe: Normales Reflexverhalten, keine Pyramidenzeichen.

Haut- und Schleimhautbefund:

Im Bereich des Dammes, perianal und auf die angrenzenden Oberschenkelinnenseiten übergreifend, finden sich teils strangförmige, teils flächige weißliche, narbig-atrophische Hautveränderungen im Zentrum, sowie bläulich-rötliche, gering infiltrierte, vielfach bogig begrenzte, polycyclische und konfluierende, leicht erhabene Herde in der Umgebung mit einigen kleinen, mit Krusten bedeckten Erosionen (Abb. 1 b).

Im Bereich des Stammes, vor allem auf Brust und Rücken, sowie an den proximalen Anteilen der Oberarme und Oberschenkel sind zahlreiche dichtstehende stecknadelkopf- bis kleinfingernagelgroße, vielfach zu unregelmäßigen, landkartenähnlichen Figuren zusammenfließende, gering erhabene oder eingesunkene Herde erkennbar, in denen zentral häufig das erweiterte Follikelostium auffällt (Abb. 2). Über der Kreuzbeingegend sind neben den beschriebenen Effloreszenzen auch anetodermsche Herde mit stärkerer Hautfältelung von unterschiedlicher Größe und Form auffällig (Abb. 3).

Die Zehennägel fehlen völlig. Die Mehrzahl der Fingernägel zeigt nach distal zu eine Verdünnung und schmutzig-gelbe Verfärbung der Nagelplatte; die Nägel beider Daumen weisen nur noch einen wulstartigen Nagelrest nahe der Nagelmatrix auf (Abb. 4). Entzündliche Veränderungen im Bereich des Nagelbettes oder des Nagelwalles fehlen.

Auf dem Zungenrücken sieht man einen von der Mitte bis nahe zur Spitze reichenden streifenförmigen, unregelmäßig und unscharf begrenzten, eingesunkenen, weißlich-glänzenden, narbig-atrophischen Herd (Abb. 5).

Histologischer Befund:

Blase aus dem narbig-atrophischen Bezirk im Dammbereich, (Präp. - Nr. 317/59), Haematoxylin-Eosin, Toluidinblau, Kresyl-violett, Gitterfaserdarstellung, Orcein, van Gieson. Vorwiegend subepidermale, an einzelnen Stellen intradermale und gelegentlich subcorneale Blasenbildung (Abb. 6, 7). Die den intraepidermalen Bläschen benachbarten Retezellen zeigen ein stärkeres intrazelluläres Ödem - ballonierende Degeneration. Im Blaseninhalt finden sich Fibrinfäden, zahlreiche polynukleäre und vereinzelt eosinophile Leukozyten (Abb. 8). Die Schweißdrüsenausführungsgänge sind als Pfeiler in den Blasen erhalten (Abb. 7). Am Blasenboden, der vorwiegend aus der oberen Cutis gebildet wird, mäßige herdförmige, vorwiegend aus Lymphocyten bestehende Zellansammlungen um die erweiterten Gefäße. Die elastischen Fasern sind im ganzen Präparat gut entwickelt. Das kollagene Bindegewebe ist unauffällig; keine Veränderung bzw. Verminderung der argyrophilen Fasern erkennbar. Eine Metachromasie des Bindegewebes nicht nachweisbar.



Abb. 1b

Th., Willy, 50 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica. Vergleiche mit Abb. 1a.

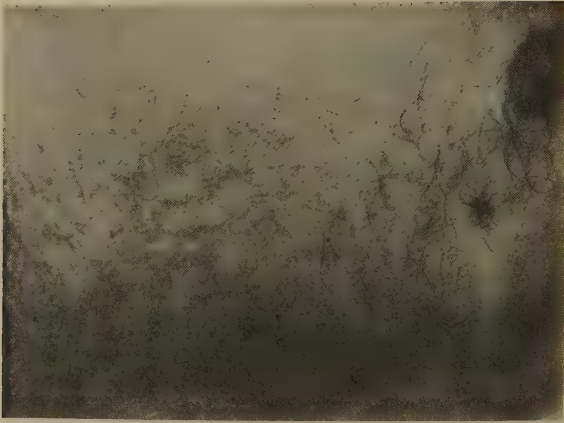


Abb. 2

Th., Willy, 50 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica. Unregelmäßig gestaltete isolierte oder konfluierende, weißlich erhabene Herde auf der Brust mit gelegentlich im Zentrum erkennbaren erweiterten Follikelostien.

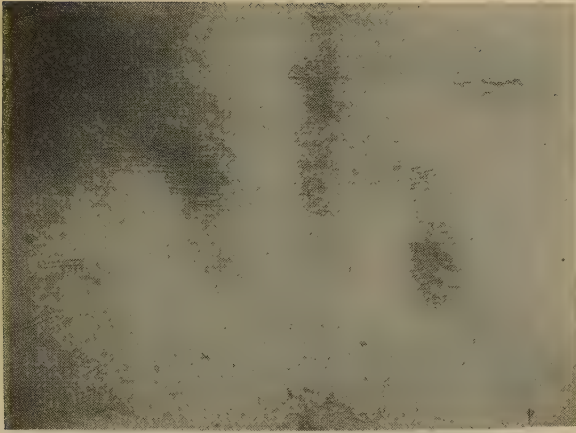


Abb. 3

Th., Willy, 50 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica. Neben den noch leicht erhabenen weißlichen Herden in der Lenden- und Kreuzbeingegend sind hier auch Bezirke erkennbar, in denen lediglich eine stärkere Zeichnung der Hautfärbung auffällt.



Abb. 4

Th., Willy, 50 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica. Teilweiser Verlust der Nagelplatten.



Abb. 5

Th., Willy, 50 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica. Narbig-atrophische Veränderungen mit Verlust des Papillarmusters in den mittleren Anteilen der Zunge.

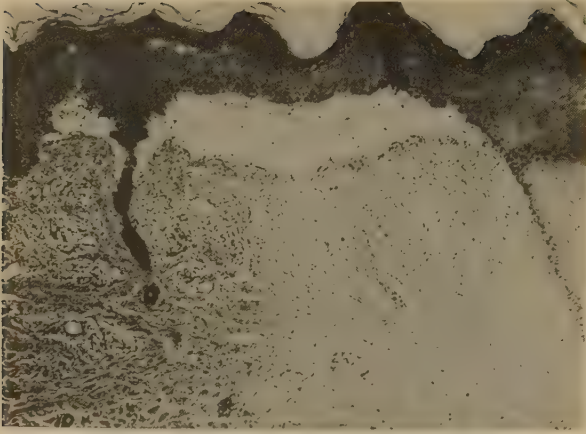


Abb. 6

Präp. Nr. 317/59. Hämatoxylin-Eosin. Epidermolysis bullosa dystrophica. Subepidermale von Fibrinfäden durchzogene Blase mit ödematöser Auflockerung der darunter gelegenen Cutis und erweiterten Capillaren und kleinen Venen. Lockere perivaskuläre Rundzellinfiltration. Numerische Apertur 0.22

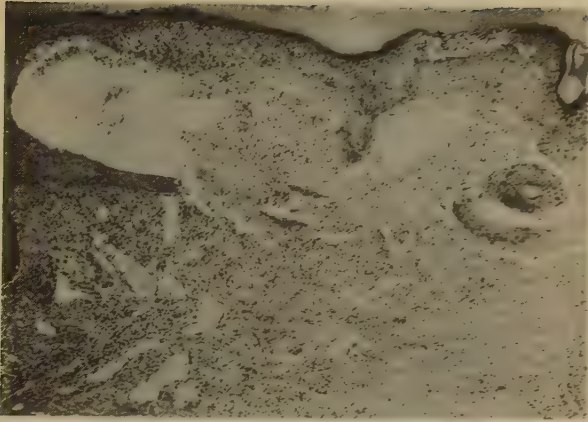


Abb. 7

Präp. Nr. 147/57. Hämatoxylin-Eosin. Beträchtliche Orthohyperkeratose. Subepidermale und subcorneale Blasen bei Epidermolysis bullosa dystrophica. Numerische Apertur 0.22

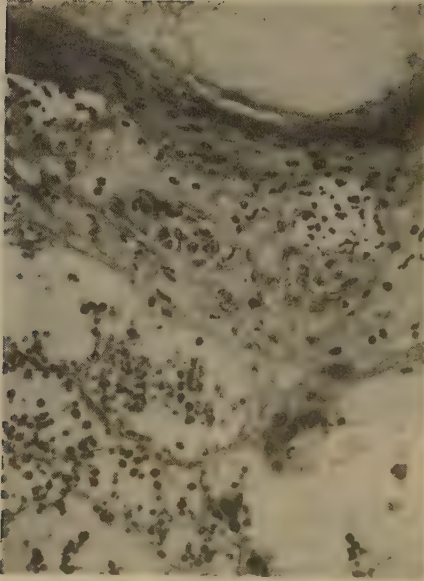


Abb. 8

Präp. Nr. 317/59. Hämatoxylin-Eosin. Epidermolysis bullosa dystrophica. Sub- und intraepidermale Blase mit stärkerem intrazellulären Ödem der Retezellen. Einwanderung von Lymphocyten und einzelnen polynucleären Leukocyten in die Epidermis. Acantholytische Zellen werden vermißt. Numerische Apertur 0.63

STAMMBAUM

Dieser stützt sich auf eigene Untersuchungen von zwei Schwestern und einer Nichte des Patienten und auf deren glaubwürdige Angaben über die anderen Familienmitglieder.

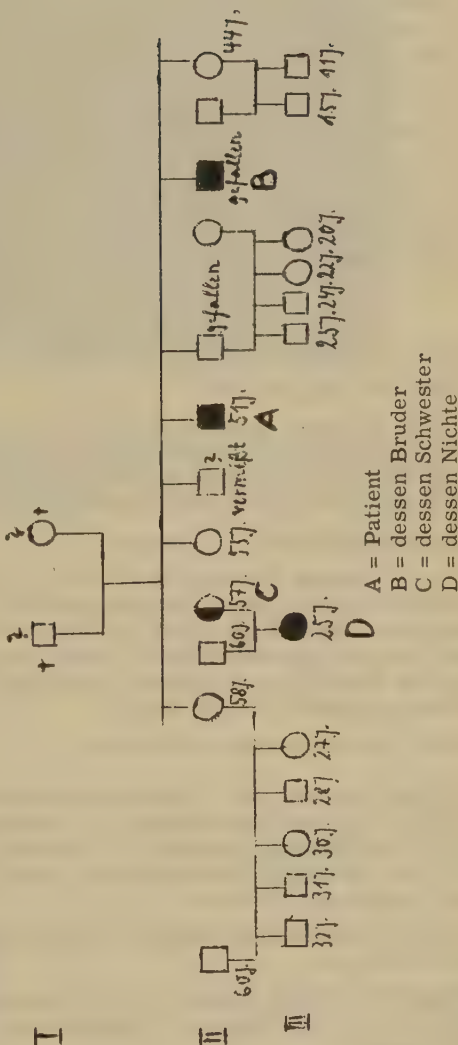
epidermolytische Blasen, Nageldystrophien, Schleimhautveränderungen

Nageldystrophien

keine Anzeichen für Epidermolysis bullosa

keine sicheren Aussagen über Epidermolysisblasen oder Nageldystrophien

Generation



Bei PAS-Färbung stellt sich die Basalmembran deutlich dar.

Anetodermischer Herd (Präp.-Nr. 318/59), Haematoxylin-Eosin, Orcein, van Gieson.

In einigen Abschnitten ist das Epithelband verschmälert, die Reteleisten sind geschwunden, an anderen Stellen ist die Epidermis unauffällig (Abb. 9). Im oberen Corium erscheinen die elastischen Fasern deutlich rarefiziert gegenüber der eher zusammengesinterten oder fragmentierten Elastica in den tieferen Cutisschichten (Abb. 10). Daneben sieht man stellenweise spärliche, vorwiegend rundzellige, Infiltrate um die kleinen Gefäße. Besonders in van Gieson-Schnitten ist die Auflockerung der feinfibrillären kollagenen Fasern in der oberen Cutis bemerkenswert. Daneben besteht an anderen Stellen eine Homogenisierung und Quellung der kollagenen Fasern. Bei PAS-Färbung läßt sich die Basalmembran nicht darstellen, auch werden metachromatische Substanzen (Toluidinblau, Kresylviolett) vermißt.

Weitere untersuchte Familienangehörige:

1) Schwester des Patienten.

55jährige Patientin im mäßigen AZ, keine schwerwiegenden Krankheiten durchgemacht. Traumatische Blasenbildungen und Nagelveränderungen sind bei ihr niemals aufgetreten. Jetziger Haut- und Schleimhautbefund o. B. Finger- und Zehennägel gut entwickelt.

2) Weitere Schwester des Patienten.

Bei der 57jährigen Patientin haben sich traumatische Blasenbildungen ebenfalls niemals gezeigt. Dagegen traten in der frühen Kindheit Wachstumsstörungen der Nägel auf. Soweit sich die Patientin erinnern kann, sind die Zehennägel niemals richtig ausgebildet gewesen, die Nägel der beiden Daumen und der Zeigefingernagel der rechten Hand veränderten allmählich ihre Form.

Jetziger Haut- und Schleimhautbefund o. B.

Die Zehennägel sind fast vollständig geschwunden oder nur als kleine verstümmelte Nagelreste sichtbar, die beiden Daumennägel erscheinen durch keratotische Massen vom Nagelbett abgehoben und kurz abgebrochen. Der Zeigefingernagel der rechten Hand ist ebenfalls verdickt, wulstig und höckerig.

Das Allgemeinbefinden ist bis auf die seit kurzer Zeit bestehenden Herzbeschwerden gut.

Blutungszeit, Gerinnungszeit und Thrombozytenzahl weisen keine Abweichungen von der Norm auf. Pilznachweis an den Finger- und Zehennägeln negativ.

3. Bei der 25jährigen Tochter der letztgenannten Patientin, die ebenfalls von uns untersucht wurde, bestehen traumatische Blasenbildungen seit der frühen Kindheit. Die Bullosis beschränkt sich bei ihr nur auf die Knöchel- und Knieregion. Nach geringstem Stoß oder Druck entste-

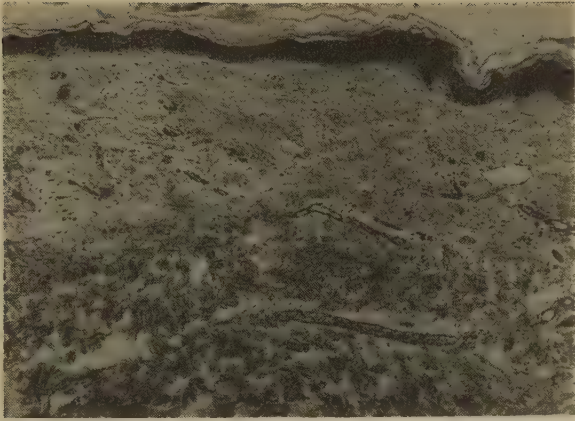


Abb. 9

Präp. Nr. 318/59. Van Gieson. Epidermisband verschmälert. Fein-fibrilläre ödematöse Auflockerung der oberen Cutis mit spärlichen perivaskulären Rundzellansammlungen. Numerische Apertur 0.22

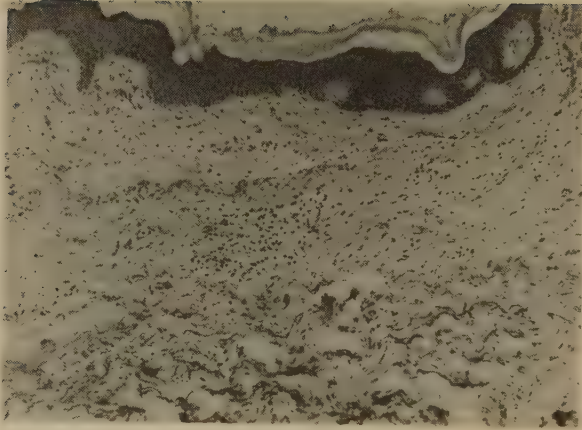


Abb. 10

Präp.Nr. 318/59. Anetodermischer Herd. Elastica-Darstellung mit saurem Orcein. Erhebliche Rarefizierung der Elastica in der oberen Cutis. Zusammengesinterte oder fragmentierte elastische Fasern in den tieferen Cutisschichten. Lockere, vorwiegend perivaskuläre Rundzellansammlungen. Numerische Apertur 0.22

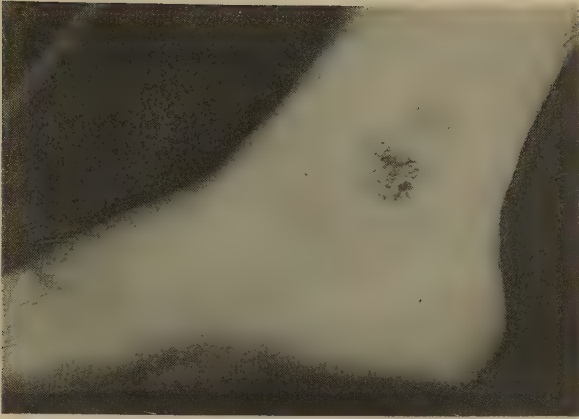


Abb. 11

Str., Hannelore, 25 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica.



Abb. 12

Str., Hannelore, 25 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica. Nageldystrophien an einzelnen Fußnägeln.



Abb. 13

Str., Hannelore, 25 Jahre alt. Epidermolysis bullosa dystrophica.
Dystrophien der Nagelplatten beider Daumen und des linken Zeige-
fingers.

hen an den betroffenen Bezirken etwa kirsch- bis pflaumengroße, wässrige Blasen, die zwei bis zehn Tage bestehen bleiben und dann unter Platzen der Blasendecke verschwinden. Während die Blasenbildung in der Kindheit besonders stark an den Kniescheiben ausgeprägt war, tritt sie jetzt hauptsächlich an den Knöcheln auf. Die Zehennägel waren von Geburt an kaum ausgebildet, die Fingernägel veränderten ebenfalls teilweise ihre Form.

Hautbefund: Die Haut an den Knöcheln und den Knien zeigt etwa kleinhändtellergröße, lividverfärbte, atrophische Bezirke mit zum Teil feingefälteter und leicht schuppender Oberfläche. Auf dem veränderten Hautbezirk an den Knöcheln finden sich die Reste einer Blase (Abb. 11).

Die Fußnägel sind weitgehend dystrophisch und nur als dünne oder verstümmelte Nagelreste sichtbar. Die Nägel beider Daumen und des linken Zeigefingers sind wulstig verdickt, verkürzt und von der Unterlage abgehoben (Abb. 12, 13).

Der Allgemeinzustand der Patientin ist gut, andere Erkrankungen sind bei ihr niemals aufgetreten.

Blutungszeit, Gerinnungszeit, Thrombozytenzahl im Bereich der Norm.

Pilznachweis an den Fingern und Zehen negativ.

Bei den anderen noch lebenden Familienmitgliedern sollen nach eingehender Exploration Blasenbildungen und Nageldystrophien nicht bestehen.

III. Diskussion

Als sich der Patient W. Th. jetzt zur stationären Behandlung in die Universitäts-Hautklinik begab, klagte er über seit Jahren bestehende Blasenbildungen in der Genitoanalregion, ferner über Brennen und heftigen Juckreiz an diesen Stellen. Bis zu diesem Zeitpunkt war das polymorphe Bild der Hauterscheinungen für eine Dermatitis herpetiformis oder auch eine Lues III gehalten worden. Anlaß dafür gaben besonders die Blasen und einzelne krustöse Erosionen in dem infiltrierten oder narbig-atrophisch veränderten Hautbezirk. Der gesamte Haut-, Nagel- und Schleimhautbefund ließ uns jetzt aber im Zusammenhang mit den früheren Hauterscheinungen und unter besonderer Berücksichtigung der Familienanamnese an das Vorliegen einer Epidermolysis bullosa hereditaria (E. b. h.) denken. Genauere Untersuchungen bestätigten diesen Verdacht. Das Vorliegen der E. b. h. war deshalb besonders schwer zu erkennen, weil die typischen Symptome ausgeprägt nur in der Kindheit vorhanden waren, und es sich heute um eine abortive Verlaufsform der Erkrankung handelt.

1. Klinik

Im folgenden seien die Einzelheiten dargestellt, die zur Diagnose der E. b. h. bei unserem Patienten führten. Dabei werden die verschiedenen Formen der E. b. h. abgegrenzt und unser Fall schließlich in die Epidermolysis bullosa hereditaria et albopapuloidea eingeordnet.

a) Blasen

Die ersten Blasenbildungen treten bei der E. b. h. meistens schon beim Neugeborenen (30 % - Graciansky) oder innerhalb des ersten Lebensjahres auf. So war es auch bei unseren Erkrankten. Es handelt sich bei den Epidermolysisblasen stets um einkammrige Verdrängungsblasen mit serösem, klarem, gelegentlich auch hämorrhagisch verfärbtem Exsudat - bei den einzelnen Formen der E. b. h. verschieden -, die auf unveränderter oder leicht hyperämischer Grundlage entstehen. Entsprechende seröse Verdrängungsblasen mit begleitender Hyperämie sind im vorliegenden Fall vorhanden.

Grundsätzlich besteht bei der E. b. h. ein meist deutlich erkennbarer Zusammenhang zwischen mechanischen Insulten und der Blasenbildung (Bullosis mechanica - Siemens 1921), doch sollen auch spontane Blasenbildungen (Degos 1953) möglich sein. Unseres Erachtens handelt es sich bei diesen jedoch auch um mechanische Blasenbildungen, da schon geringste, kaum als solche empfundene Traumen zur Blasenbildung führen können. Die Entstehung der Blasen durch mechanische Insulte wird bestätigt dadurch, daß bevorzugt Stellen befallen werden, die zwangsläufig mechanischen Insulten besonders ausgesetzt sind: so sind hauptsächlich Füße, Knöchel, Hände, Ellbogen, Gürtel- und Schultergegend betroffen. Außer diesen Prädispositionsstellen können - seltener bei der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex (E. b. h.

simplex), häufiger bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica (E.b.h. dyst.) - auch Kopf, Genitale und Nates, und bei der Epidermolysis bullosa hereditaria polydysplastica (E.b.h. polydyspl.) besonders die Übergangsstellen von Haut zu Schleimhaut befallen sein.

So läßt sich auch bei unserer erkrankten Familie die Ursächlichkeit der Traumen für die Blasenbildung feststellen: die ersten Blasen an den Knien und Knöcheln entstanden im Kriechalter und beim Laufenlernen. Man kann hier also zwangslos im Sinne Siemens von einer "Bullosis mechanica" sprechen.

Die Intensität des Traumas ist, wie schon erwähnt, für die Blasenbildung nicht ausschlaggebend. Bereits der Kleiderdruck kann sie hervorrufen (Bartels 1940, Dorn 1957). So führten auch bei unserem Patienten in früher Kindheit das Reiben und Scheuern des Hemdes und der Hose immer wieder zu Blasenschüben: deutlich entsprachen Lokalisation und Anordnung der Blasen am Stamm den Reibungen des Hemdes und der Hose.

Nach Höcker (1951) spielt weniger der senkrecht wirkende Preßdruck, sondern besonders der tangential seitlich wirksame Verschiebedruck eine wesentliche Rolle bei der Blasenentstehung. Diese kommt aber nur solange zustande, als keine, auch noch so oberflächliche Kontinuitätstrennung der Oberhaut erfolgt.

Das Nikolsky'sche Phänomen (d.h. leichte Abschiebbarkeit der Oberhaut auf seitlichen Druck und damit Blasenherzeugung) ist für die Epidermolysis bullosa hereditaria sehr umstritten. Es kann nach den Erfahrungen der Autoren sowohl positiv (Touraine 1942) als auch negativ (Neyrond 1954) ausfallen. Bei uns war es negativ. Ob sich die unterschiedlichen Ergebnisse einer mechanischen Blasenprovokation auf die verschiedene Technik der Untersucher (Siemens 1921) oder auf das zu kurze Abwarten der Latenzzeit, die nach Höcker (1951) in einem Falle sieben Tage betrug, zurückführen läßt, ist auf Grund unserer Versuche nicht zu entscheiden.

Neben dem traumatischen Faktor spielt bei der Blasenbildung anscheinend auch die Außentemperatur eine Rolle. So traten bei unserem Patienten in warmer Jahreszeit vermehrt Blasen auf. Diese Erscheinung wird bei Epidermolysiskranken häufig beobachtet, ebenso wie die begleitende Palmo-Plantar-, in einigen Fällen der Literatur auch universelle Hyperhidrosis, auf die besonders Elliot (1895) und Sakaguchi (1916) aufmerksam gemacht haben. Während Sakaguchi durch ein heißes Bad eine Steigerung der Neigung zu traumatischer Blasenbildung sah, konnten dadurch in unserem Falle keine Blasenschübe provoziert werden.

Die die Blasenschübe begleitenden subjektiven Empfindungen sind verschieden. In unserem Falle sind sie von Juckreiz und Brennen begleitet, anderen Beobachtungen zufolge gehen sie mit Spannen und Ziehen einher, manchmal sollen subjektive Empfindungen auch völlig fehlen.

Infolge des starken Juckreizes an dem jetzt erkrankten Hautbezirk der Genitoanalregion konnten wir ein längeres Bestehenbleiben der Blasen nicht beobachten, da sie schnell zerkratzt wurden. Die Angaben unseres

Patienten über frühere Blasenbildungen stimmen jedoch mit denen in der Literatur überein, wonach epidermolytische Blasen unbeeinflusst ca. 2 - 5 - 10 Tage bestehen bleiben. So konnte auch bei der Nichte eine Blasenpersistenz von 7 Tagen beobachtet werden. Im allgemeinen sollen die Blasen der dystrophisch-hyperplastischen Form, vermutlich infolge ihres in der Regel tieferen, vornehmlich subepidermalen Sitzes, beständiger als die der Simplex-Form sein (Herzberg 1958, Graciansky).

Die auf Grund mechanischer Insulte erfolgende Blasenbildung ist allen Formen der E.b.h. gemeinsam. Unterscheidungsmerkmale ergeben sich erst aus dem weiteren Verlauf der Krankheit und evtl. vorhandenen Begleitsymptomen. Dabei sind besonders zu berücksichtigen: Narben, Nagelveränderungen und Schleimhautbefall.

Ausgehend von diesen Symptomen soll versucht werden, unseren Fall in eine der drei Formen der E. b. h.:

- aa. die Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica et polydysplastica,
- bb. die Epidermolysis bullosa hereditaria simplex,
- cc. die Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica et hyperplastica

einzuordnen.

b) Postbullöse Narben und Hautatrophien.

- aa. bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica et polydysplastica (E. b. h. polydyspl.).

An das Vorliegen dieser Form, insbesondere der ulcerovegetierenden Variante, konnte bei unserem Patienten auf Grund des jetzigen Hautbefundes im Analbereich zunächst gedacht werden. In diesem Bereich, der bevorzugt von der E. b. h. polydyspl. betroffen wird, finden sich bei unserem Patienten, nämlich in einem ausgedehnten Bezirk, nicht allein Blasen und Atrophien, sondern neben einzelnen erosiven Stellen zum Teil auch strangförmig verdickte und infiltrierte Herde. Es fehlt dagegen für diese Form beschriebene ausgesprochen tumoröse Wucherung bzw. Ulceration (Marchionini 1938, Vilanova und Pinol-Aguadé 1952, Leinbrock 1956). Ferner sind zu dieser Form gehörende und später noch zu besprechende Anomalien körperlicher und geistiger Art nicht vorhanden. Der aus dem Lokalbefund sich ergebende Verdacht auf E. b. h. polydyspl. kann also nicht bestätigt werden.

- bb. bei der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex (E. b. h. simplex).

Ebenso kann es sich nicht um die E. b. h. simplex handeln, da die Abheilung der Blasen bei dieser stets zu einer restitutio ad integrum führt.

- cc. bei der Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica et hyperplastica (E. b. h. dystrophica).

Zu untersuchen bleibt die E. b. h. dystrophica. Die Blasen heilen bei der E. b. h. dystrophica - im Gegensatz zur E. b. h. simplex - unter Narbenbildung

und Atrophie ab. Zwar werden in der Literatur Fälle beschrieben, in denen es auch bei der E.b.h. dystr. zur Abheilung der Blasen ohne Narbenbildung gekommen ist, jedoch ist dies, im Gegensatz zur E.b.h. simplex, immer nur an einzelnen Stellen beobachtet worden (Herzberg 1958 u.a.).

Die bei der dystrophischen Form zurückbleibenden Narben unterscheiden sich von denen der polydysplastischen Variante. Im Gegensatz zu den ulcerovegetierenden Narben der E.b.h. polydyspl. handelt es sich bei denen der E.b.h. dystr. um blaurote, leicht atrophische Flecke und weißliche, manchmal leukomelanodermische Narben, die sich auch keloidartig vorwölben können (Graciansky).

Solche blauroten atrophischen Herde sind bei unserem Patienten im Analbereich besonders ausgeprägt. Die Ausdehnung des Bezirkes hat dabei infolge der seit Jahren ständig rezidivierenden Blasenschübe allmählich zugenommen. Entsprechend den Angaben der Literatur kommt es an Stellen, die einmal von Blasen betroffen waren, besonders leicht zu Rezidiven und damit bevorzugt zu Narbenbildungen und Hautatrophien. Dort, wo die Haut der Unterlage fester aufliegt, wie an den Knöcheln und Knien, bilden sich postbullös besonders feingefaltete atrophische Hautbezirke, von Degos als "Zwiebelhaut" bezeichnet. Eine derartige sogenannte "Zwiebelhaut" weist die Nichte unseres Patienten an den Prädispositionsstellen der E.b.h. auf.

Zusammenfassend ergibt sich: Die postbullösen Veränderungen der familiären Erkrankung in unserem Fall sprechen für das Vorliegen der dystrophisch-hyperplastischen Form der Epidermolysis bullosa hereditaria.

c) Nagelveränderungen.

Zur E.b.h. passen ebenfalls die Nagelveränderungen. Sie treten, wie unsere Patienten zeigen, in Form von Verdickungen, Wulstbildungen, Schwinden der Nägel und schwärzlicher Verfärbung der Nagelresiduen auf. Dabei werden Zehen und Fingernägel, oftmals auch nur einzelne, ebenso häufig befallen. Bei der E.b.h. simplex werden Nagelveränderungen überhaupt nicht angetroffen. hingegen stellen sich bei der E.b.h. dystr. und polydystpl. die ersten Nageldeformierungen, wie bei unseren Patienten, bereits im Kindesalter ein, um dann mehr oder weniger schnell zu völligem Nagelverlust zu führen. Hinsichtlich der Nagelveränderungen unterscheidet sich der Verlauf der dystrophischen von der polydysplastischen Form. Bei letzterer kann es zur Atrophie der Knochen-Endphalangen und durch Narbenzug zu Deformierungen der Füße und Hände kommen, während bei der E.b.h. dystr. die Finger- und Zehen-Endphalangen niemals betroffen werden.

Die bestehenden Nagelveränderungen sprechen also in unserem Fall gegen das Vorliegen einer E.b.h. simplex. Aus ihnen kann aber auch nicht eindeutig auf das Vorliegen der dystrophischen oder polydysplastischen Form geschlossen werden, da bei beiden die Nagelveränderungen gleich sind. Eine Unterscheidung ist durch die manchmal die polydysplastische Form begleitenden Knochenveränderungen möglich. Diese liegen bei unserem Patienten aber nicht vor.

d) Schleimhautveränderungen.

Die vorhandenen Mundschleimhautveränderungen bei unserem Patienten sind ein weiteres Symptom der E.b.h. Während der Schleimhautbefall bei der E.b.h. simplex selten sein soll (2 % - Touraine 1942, Herzberg 1958, nach anderen Autoren wie Sakaguchi - 1916 und Siemens - 1922 in ähnlichem Umfange), sind die Schleimhäute der dystrophisch-hyperplastischen Form in 20 % der Fälle und bei der polydysplastischen Form fast immer beteiligt (Touraine 1942, Granciansky).

Sowohl bei der polydysplastischen als auch bei der dystrophischen Form können die Blasenbildungen an der Zunge und der Mundschleimhaut, je nach dem Ausmaß ihres Auftretens, später in leukoplasiforme Herde (Touraine 1942) und Narbenzüge übergehen. In einigen Fällen, besonders der polydysplastischen Form, wurde auch eine Beteiligung der Ösophagusschleimhaut gesehen, die zu einer ringförmigen Einschnürung des Ösophagus führen kann (Nager 1928, Grochoki 1957 sowie Korting 1954 u.a.).

Bei unserem Patienten sind die weißlichen, narbig-atrophischen Zungenschleimhautveränderungen sehr ausgeprägt. Da unser Patient seit früher Kindheit über Schluckbeschwerden klagt, ergibt sich der Verdacht, daß sich an der Ösophagusschleimhaut auch einmal Blasenbildungen abgespielt und hier zu narbigen Schleimhautveränderungen geführt haben. Röntgenologisch war jetzt zwar keine Passageeinengung nachweisbar, doch könnte eher eine Ösophagoskopie hierüber Aufschluß geben. Eine Abgrenzung der polydysplastischen von der dystrophischen Form ist auf Grund der narbig-atrophischen Zungenschleimhautveränderungen und der vermutlich bestehenden Ösophagusbeteiligung bei unserem Patienten nicht möglich, da bei beiden Formen entsprechende Schleimhautveränderungen beobachtet werden.

e) Milien

Neben den postbullösen Narbenbildungen und Atrophien, den Nageldystrophien und den Schleimhautveränderungen sollen Milien für die dystrophische Form sehr charakteristisch und nach Siemens (1922) sogar für ihre Symptomatologie spezifisch sein. Es handelt sich bei diesen zwar häufig, aber nicht zahlreich auftretenden Milien (Touraine 1942) um stecknadelkopf- bis linsengroße runde, weiße, ziemlich derbe Knötchen, die sich teils solitär, teils multipel aggregierend in narbig-atrophischen Bezirken finden. Infolge ihrer meist intraepidermalen Lage soll eine Entfernung mit dem Fingernagel möglich sein.

Daß solche Milien bei unserem Patienten einmal bestanden haben, ließ sich an einer Biopsie aus dem Jahre 1957 histologisch nachweisen. Da Milien durch den laufenden Regenerationsprozeß der Epidermis spontan ohne Spuren zu verschwinden pflegen, können in der Kindheit gebildete Milien sich nach der Pubertät endgültig verlieren. Nur in Narben befindliche Milien sind beständig, doch sind sie bei unserem Patienten in diesem Bereich makroskopisch jetzt nicht erkennbar.

f) Allgemeine Begleitsymptome.

Für die Abgrenzung der verschiedenen Formen der E.b.h. können für unseren Fall noch die, einzelne Formen begleitenden, Anomalien polydysplastischer bzw. hyperplastischer Art herangezogen werden. Als Ausdruck der Polydysplasie werden von Touraine (1942) folgende Symptome beschrieben: Hautveränderungen im Sinne einer Xerodermie, präsenile, zarte dünne Haut, Acrozyanose, Atrophie der Fingerspitzen, ungenügende Entwicklung des Haarkleides, Hyperhidrosis und Zahnanomalien sowie frühzeitige Caries. Ferner sollen hierbei häufiger Porphyrien, schwere hämatologische und endokrine Störungen sowie psychische Anomalien vorkommen; daneben Retardation der körperlichen und geistigen Entwicklung, Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Infekten mit häufig frühzeitigem Exitus letalis (Herzberg 1958).

Demgegenüber zeigt unser Patient eine normale körperliche und geistige Entwicklung und einen guten Allgemeinzustand bei günstiger Resistenz gegenüber Infektionen, wie die Anamnese ergibt. Auch läßt sich keine allgemeine Hautatrophie erkennen. Die hämatologischen und serologischen Untersuchungsergebnisse weisen keine Abweichung von der Norm auf. Der Mangel an Zähnen und das spärliche Kopfhaar bei unserem Patienten können nicht zwingend als ein Symptom der E.b.h. polydyspl. gewertet werden. Der frühzeitige Verlust der Zähne des Patienten läßt sich durch nachlässige Mundpflege während des Lebens auf dem Lande, das spärliche Kopfhaar als Alterserscheinung erklären.

Anomalien im Sinne von Entwicklungsstörungen, psychischen Alterationen und herabgesetzter Widerstandsfähigkeit wurden bei der E.b.h. dystroph. im Gegensatz zur polydysplastischen Form nur selten beobachtet. Beurey, Kissel, Barbier, Watrin (1953) wiesen jedoch auf nur im EEG erkennbare Störungen des ZNS bei ihren an Epidermolysis dystrophica Erkrankten wie selbst bei den gesund erscheinenden Familienmitgliedern hin.

Auch die dystrophisch-hyperplastische Form oftmals begleitenden Anomalien hyperplastischer Art, wie ichthyotische Hautveränderungen, diffuse oder follikuläre Hyperkeratosen und Hyperpigmentationen (Touraine), liegen in unserem Fall nicht vor. Merklen und Solente (1951) sowie Degos (1953) sahen auch Kombinationen hyper- und hypoplastischer Art.

Zusammenfassend ergibt sich für die Abgrenzung der verschiedenen Formen der E.b.h. bei unserem Fall folgendes:

1) Der auf Grund des Lokalbefundes zunächst bestehende Verdacht einer E.b.h. polydyspl. kann nicht bestätigt werden. Es fehlen die dieser Erkrankung entsprechenden ulcero-vegetierenden Läsionen und Begleit-anomalien polydysplastischer Art. Ferner ist der noch zu besprechende Erbgang nicht mit dieser Form vereinbar.

2) Auch das Vorliegen der E.b.h. simplex kann ausgeschlossen werden, weil die Abheilung der Blasen bei dieser Form stets zu einer restitutio ad integrum führt und Nageldystrophien sowie Schleimhautveränderungen nicht beobachtet werden.

3) Es handelt sich hingegen um eine E.b.h. dystrophica - heute abortiv verlaufend. Das Erscheinungsbild einer dystrophisch-hyperplastischen Epidermolysis ergibt sich aus dem Übergang der traumatischen Blasenbildung in Atrophie und Narbenbildung unter Ausbildung blauroter atrophischer Hautbezirke, auch sprechen die vorhandenen Nageldystrophien und Mundschleimhautveränderungen sowie die histologisch nachgewiesenen Milien für diese besondere Erscheinungsform.

Obwohl sich die Dauer der Erkrankung auf Lebenszeit erstreckt, gehört das Nachlassen bzw. Verschwinden der Blasenbildung nach der Pubertätszeit in unserem Fall zu einem sehr häufigen Verlauf der Epidermolysis bullosa dystrophica et hyperplastica. In einigen Fällen führte eine allgemeine körperliche Umstellung (Pubertät, Menarche, Krankheiten) zur Besserung. Die Nageldystrophien schreiten dagegen stets, wie auch bei unseren Erkrankten, unabhängig von dem Sistieren der Blasenbildung weiter fort.

Auffällig ist, daß es nach abgeklungener Blasenbildung und jahrelanger Ruhe bei unserem Patienten wieder zu neuen Blasenschüben kam. Ein Krankheitsgeschehen anderer Genese liegt der erneuten Bullosis nicht zu Grunde, doch könnte man an eine Korrelation zwischen der Blasenbildung und einer herabgesetzten Widerstandsfähigkeit infolge der Kriegs- und Nachkriegszeit denken.

Bei den seit Jahren ständig rezidivierenden Blasenschüben und der Ausdehnung des blasig-atrophischen Hautbezirkes muß beachtet werden, daß sich auf diesem Boden ein spinocelluläres Epitheliom entwickeln kann, wie die Beobachtungen von Rasponi (1951), Vilanova (1952) und Röckl (1956) gezeigt haben. Bei der Beobachtung von Vilanova handelte es sich allerdings um die ulcerovegetierende Form der E.b.h. Hinweise für das Auftreten von Epitheliomen bei der E.b.h. dystrophica sind jedoch eine Seltenheit.

Nachdem das Vorliegen der dystrophisch-hyperplastischen Form gesichert war, blieben noch die Hautveränderungen am Stamm zu klären. Bei den zahlreichen weißen, rundlichen oder ovalen, teilweise zu größeren Plaques konfluierenden und unregelmäßig gestalteten Herden an der Brust und den proximalen Anteilen der Arme mit zum Teil follikulärer Anordnung, der Lendengegend und vereinzelt auch an den Oberschenkeln ist festzustellen, ob es sich bei diesen allein um postbullöse Narben oder um Bindegewebshypertrophien im Sinne der von Pasini (1928) erstmalig beschriebenen albo-papulösen Variante der E.b.h. dystr. handelt, die sich neben den Erscheinungen der dystrophisch-hyperplastischen Form auf seborrhoischem Boden, wie Brust, Rücken sowie den proximalen Anteilen der Extremitäten (Arme häufiger als Beine), entwickeln können. Sie erscheinen als weißlich-elfenbeinfarbene oder rosa flach papulöse, polymorphe Gebilde: teils als follikulär angeordnete, stecknadelkopfgroße, runde bis ovaläre Herde, zuweilen mit zwingenartigen Fortsätzen, teils als zu Plaques konfluierende polycyclische Herde.

Sowohl die typische Lokalisation als auch die Konfiguration der weißen Herde, die auch als fleckförmige und anetodermische Herde mit vermehrter Hautfältelung sowie als landkartenähnliche Figuren erscheinen, lassen in unserem Fall auf den ersten Blick an die Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica et albo-papuloida (E. b. h. dyst. alb. pap.) denken, wenngleich bei genauerer Betrachtung die hier zur Diskussion stehenden weißlichen Herde sich kaum als papuloid, d. h. also gegenüber der Hautumgebung nicht deutlich erhaben erweisen. Vielmehr sind die Herde häufiger im Hautniveau gelegen und unterscheiden sich von der gesunden Haut durch ihre andersartige Oberflächentextur. Das Fehlen der in den typischen Fällen sehr ausgesprochenen papulösen Komponente spricht jedoch nicht unbedingt gegen das Vorliegen der Pasinischen Variante, da in mehreren beschriebenen Fällen mit zunehmendem Alter ein Übergang albo-papuloider Effloreszenzen in Atrophie gesehen wurde (Degos 1953), obwohl Pasini darauf hinweist, daß diese das ganze Leben über bestehen bleiben. So kam es in dem Fall von Tryb und Kogoj (1926) "Über eine chronisch papulöse Dermatose mit zeitweiser Blasenbildung" sowie den beiden Beobachtungen von Gottron (1940 und 1943) zum Teil nach jahrelangem Bestehen der Effloreszenzen zu atrophischer Umwandlung mit teilweise säckchenartiger Vorwölbung von anetodermischem Aussehen.

Deutlich erkennbar ist auch der Übergang albo-papuloider Effloreszenzen in atrophische Elemente mit feingefälteter Oberfläche und netzartig ausgedehnte Bezirke in dem von Degos, Lortat-Jacob, Delort und Sainrapt (1947) beschriebenen Fall. Letzterer kam hauptsächlich wegen dieser auffälligen atrophischen Veränderungen der albo-papuloiden Läsionen zur Darstellung. Danach verlieren im angegebenen Fall die in der Lumbalgegend sich befindenden albo-papuloiden Effloreszenzen zum größten Teil ihren papuloiden Charakter und ihre münzenförmige Konfiguration und bilden einen größeren atrophischen Bezirk mit feingefälteter Epidermis. Auch im Schulterbereich sollen die Elemente kaum noch papuloid, sondern nur noch fleckförmig und selbst als solche nur in bestimmter Beleuchtung sichtbar sein.

Der Verdacht auf albo-papuloiden Effloreszenzen in unserem Fall ist also im Zusammenhang mit den gegebenen Einzeldarstellungen durchaus berechtigt.

Ob die albo-papuloiden Effloreszenzen in höherem Lebensalter einen besonderen Grad der Atrophie bzw. Fleckbildung erreichen, ist auf Grund der zugänglichen Literatur, in der meist Verläufe jüngerer Patienten aufgezeigt sind, nicht zu entscheiden, wäre jedoch in unserem Fall zu erwägen.

Wenn bei unserem Patienten im Bereich der atrophischen, weißlichen Herde die erweiterten Follikelmündungen auffallen, so entspricht dies vollkommen den von Degos, Lortat-Jacob u. a. angegebenen Befunden. In dem oben erwähnten Fall sind die im Schulterbereich als solche kaum erkennbaren, sicher aber aus albo-papuloiden Effloreszenzen hervorgegangenen Herde besonders durch die Follikel gekennzeichnet. Es scheint dabei, als ob allein die Follikel erhalten geblieben sind, während die umgebende Haut atrophisch geworden ist. Gerade auf solche

follikuläre Anordnung bzw. Betonung wurde in der Literatur bei der Beschreibung albo-papulöider Läsionen bzw. den atrophischen Formen mehrmals hingewiesen (Gottron 1943, Degos 1953, Herzberg 1958, Graciansky).

Wir möchten die im vorliegenden Fall wohl recht auffällige Erweiterung der Follikelmündungen als ein Symptom der albo-papulösen Variante werten, da bei der differentialdiagnostisch weiterhin in Betracht kommenden dystrophisch-hyperplastischen Form der Epidermolysis bullosa in postbullösen Narben erweiterte Follikelostien nicht als charakteristisches Merkmal erwähnt werden.

Ob es sich nun bei den Hautveränderungen am Stamm um Folgezustände nach Blasenbildungen im Säuglingsalter handelt, läßt sich in unserem Fall nicht mehr einwandfrei klären. Pasini (1928) forderte noch eine scharfe Trennung der postbullösen papulösen Effloreszenzen von den in seinen beiden Fällen beobachteten primär und unabhängig von den Blasen entstandenen albo-papulösen Läsionen und auch in den später näher beschriebenen Fällen von Götz-Meinicke (1953), Gottron (1940 und 1943), Gasser und Walter (1949) u.a. entwickelten sich die albo-papulösen Effloreszenzen eindeutig auf Stielen, die niemals von Blasen betroffen waren. Jedoch sind auch nach der Beobachtung von Pailheret und Guegen (1946) albo-papulöse Herde in einem Bezirk aufgetreten, der mehrmals von Blasen betroffen war. Ebenso wurde von Degos (1953) in einem Fall auf die Koexistenz von albo-papulösen Läsionen und atrophischen Elementen hingewiesen, was gegen eine Unabhängigkeit beider Prozesse zu sprechen scheint. Es wird vielmehr vermutet, daß es sich bei letzteren um primitive Reaktionen des Mesenchyms im Sinne einer Bindegewebshyperplasie handelt. In unserem Fall sind die Veränderungen des Bindegewebes klinisch nicht besonders ausgeprägt, histologisch aber durchaus charakteristisch (Elasticaverhalten), wie überhaupt bei unserem Patienten die Expressivität der traumatischen Blasenentstehung im Laufe des Lebens mehr und mehr abgenommen hat.

Jedoch kann die Diagnose Epidermolysis bullosa dystrophica et albo-papulöidea wegen der traumatischen Blasenbildung, der albo-papulösen Effloreszenzen am Stamm, der postbullösen anetodermischen Herde, der Schleimhautbeteiligung, der Nageldystrophien und der histologisch nachgewiesenen Milien als gesichert gelten.

2. Histologie

Der histologische Befund mit der subepidermalen, intradermalen und subcornealen Blasenbildung und der Veränderung der Elastica läßt sich ebenfalls mit der Diagnose einer E.b.h. vereinbaren.

Im Gegensatz zu Siemens (1921), der eine Trennung der Simplex- von der dystrophischen Form auf Grund ihres histologischen Befundes für möglich hielt, indem die Blasen bei der dystrophischen E.b. tiefer, bei der E.b. simplex oberflächlicher liegen sollen, weisen zahlreiche Beobachtungen (Hodara und Behdjat (1923), Fuhs (1927) u.a.) auf Übergänge von oberflächlicher zu tiefer Blasenbildung in beiden Formen und auch bei demselben Kranken hin. Es scheint eine gewisse

Korrelation zwischen der Lage der Blase und dem Zeitpunkt ihres Auftretens zu bestehen, indem frische Blasen tiefer liegen und ältere schon durch den laufenden Regenerationsprozeß der Epidermis in ihre oberen Schichten verschoben sind. Jedoch wurden auch frische intra- bzw. subcorneal gelegene Blasen bei beiden Formen gefunden, so daß ihre Trennung auf Grund der feingeweblichen Untersuchung nicht möglich ist.

Bei der Pasinischen Form findet sich nach den Beschreibungen von Tryb und Kogoj (1926), Gasser und Walter (1949), Degos (1953) und Götz und Meinicke (1955) im Bereich der Papel ein hyperplastisches Bindegewebe gegenüber einer verminderten, zerbröckelten oder völlig geschwundenen *Elastica*. Das Verhalten der Epidermis ist unterschiedlich: Neben einer hyperkeratotischen und verbreiterten Epidermis mit erhaltenen oder sogar gewucherten Reteleisten (Götz und Meinicke 1955) findet sich in anderen Fällen ein abgeflachtes Epithelband bei fast völligem Fehlen intrapapillärer Retezapfen (Tryb und Kogoj 1926, Degos 1947, Walter und Gasser 1949, Leinbrock 1956). Die in den meisten Fällen varicös erweiterten Gefäße (in normaler Anzahl, vermehrt oder auch vermindert) weisen eine perivascularäre Zellinfiltration von Rund- und vereinzelt Mastzellen auf.

Die histologischen Befunde sind jedoch nicht ganz einheitlich. So konnten einige Autoren, u. a. Götz und Meinicke (1955) keine übermäßige Bindegewebshypertrophie, dagegen eine Verminderung der argyrophilen Fasern feststellen.

Auch in unseren Präparaten der albo-papuloiden Effloreszenzen ist die Bindegewebshypertrophie nicht sehr ausgeprägt. Neben unveränderten Epidermisabschnitten finden wir auch Abschnitte, in denen die Reteleisten geschwunden sind. Auffällig war neben einer leichten Quellung und Homogenisierung der kollagenen Fasern der weitgehende Schwund der elastischen Fasern im oberen Cutisdrittel sowie eine spärliche vorwiegend vasculäre Rundzellinfiltration, was den in der Literatur beschriebenen Befunden entspricht. Eine Metachromasie ließ sich mit Toluidinblau im Gegensatz zu dem Fall von Keining und Wohnlich (1953), der klinisch allerdings hyperplastische Narben aufwies, nicht ermitteln. Bei PAS-Färbung nach Hotchkiss und Mc. Manus stellt sich im Präparat aus dem blasigen Hautbezirk die Basalmembran deutlich dar, während nach der Beschreibung von Vilanova (1952) (ulcero-vegetierende Form) die Basalmembran im Präparat (Blase) nicht sichtbar war. Dagegen läßt der anetodermische Herd unseres Patienten bei der gleichen Färbung ebenfalls die Basalmembran vermissen.

Aus den Befunden kann man entnehmen, daß sowohl ektodermale als auch mesodermale Anteile an dem bullösen bzw. postbullösen Umwandlungsprozeß beteiligt sind, während die Hautanhangsgebilde nicht in den Krankheitsprozeß einbezogen sind. So bleiben in unserem Präparat, entsprechend den Angaben in der Literatur, die Schweißdrüsenausführungsgänge als Pfeiler in den Blasen erhalten, d. h., im Bereich der blasigen Abhebung bleiben sie mit dem Blasenboden verbunden. Die Be-

teilung des Bindegewebes zeigt sich zunächst in einer Zunahme des kollagenen Bindegewebes mit gleichzeitiger Vermehrung der elastischen Fasern (Pasini), während in späteren Stadien bei den atrophisierenden Vorgängen die Elastica mehr und mehr schwindet (Götz und Meinicke 1955), wie dies auch aus unseren Präparaten ersichtlich ist. Die varicös erweiterten Gefäße mit der perivascularären Zellinfiltration deuten darauf hin, daß sich hier ein komplexes, in seinen Einzelheiten bisher nicht ganz geklärtes Geschehen abspielt (s. auch unter Pathogenese).

IV. Pathogenese und Ätiologie

Die Pathogenese der Epidermolysis bullosa ist bis auf den genetischen Faktor nicht geklärt.

Häufig wurde eine geringere Widerstandsfähigkeit der Hautgewebe gegenüber einwirkenden Traumen als Ursache der Hauterscheinungen angenommen (Lesser 1903).

Nach Bukosky (1903) beruhen die Veränderungen auf einer Dehinszenz von Epidermis und Cutis infolge ihrer verschiedenen Kontraktilitätsgrade.

Grünfeld, Michaelson führten die Blasenbildung auf eine hereditäre Dysfunktion des Epithels zurück, die eine primäre Leichtlöslichkeit der Stachelzellschicht mit leichter Hyperämie bedingt.

In einer gesteigerten Empfindlichkeit des Gefäßsystems mit begleitender Hyperämie und Ödemneigung der Haut (vasomotorneurosis, Gefäßirritationen, Angiopathien) suchten Blumer (1892), Elliot (1895), Török (1899) u. a. die Ursache. Weiterhin wurde eine vererbte Gefäßwandschwäche angenommen und damit der häufige Rückgang der Erscheinungen in höherem Lebensalter infolge verminderter Gefäßdurchlässigkeit erklärt.

Einige Autoren, insbesondere Kissel, Beurey, Watrin (1953) sprechen von einer Erkrankung des ektodermalen Keimblattes mit häufig nur im EEG erkennbaren Störungen des ZNS und bezeichnen die E. b. h. als Genone uroektodermatose (neuro-ektodermale Dysembryoplasie).

Häufig wurden die Erscheinungen auf endokrine Störungen, z. B. Schilddrüse und Nebennieren, teilweise wieder als Folge fehlerhafter Keimanlagen, zurückgeführt (Spiethoff (1914), Stühmer (1919), Guy (1927), Keining (1928)).

Auch Hachez (1922) suchte die Veränderungen mit einer genetischen Störung in Verbindung zu bringen. Er nimmt eine Keimplasma-veränderung an im Sinne einer bestimmten Veränderung der Gene bei der E. b. h. simplex, die nur zu der charakteristischen Blasenbildung führt (idiotypische Anomalie) und einer unbestimmten Veränderung der Gene bei der recessiven dystrophischen Form, die damit die idiotypische, dispositionelle Erkrankungsform darstellt.

Nach Sonek (1948) spielt eine ungenügende Entwicklung des Sympathicus ("minderwertige Keimanlage") eine Rolle. Sakaguchi (1919) sah die begleitende Hyperhidrosis zwar nicht als Ursache der Blasenbildung, jedoch als begünstigend auf die Exacerbationen im Sommer an. Nach Pilocarpin und einem heißen Bad konnte er vermehrte Blasenbildungen provozieren.

Leoni (1952) diskutiert eine herabgesetzte Adhärenz zwischen Epidermis und Cutis, verbunden mit einer Unterentwicklung des Sympathicus. Das präbullöse Erythem wird als Zeichen möglicher Gefäßirritationen gedeutet, die wiederum mit einem der Leber entstammenden Toxin in Verbindung gebracht werden. Leoni stellt das Erythem als direkte causa dem Trauma als indirekte causa gegenüber.

Auf Grund der Annahme einer Stoffwechselstörung als Ursache der Blasenentstehung wurden häufig klinische Laboratoriumsuntersuchungen durchgeführt und teilweise pathologisch verändert gefunden. Auf eine vermehrte Porphyrinausscheidung wies besonders Gottron (1940) hin. Aber auch Langhof (1952) u. a. konnten eine leicht erhöhte Porphyrinausscheidung feststellen. (Die Untersuchung auf Uroporphyrine wird stets empfohlen.)

Linser (1954) beschrieb eine latente hämorrhagische Diathese, infolge Vermehrung physiologischer gerinnungshemmender Thrombinkörper, bei normaler Vollplasmagerinnungszeit und geringfügiger Hypoprothrombinämie.

Nach neueren Mitteilungen von Langhof (1952), Krause und Baumann (1954), Dorn (1957) u. a. kann eine metabolische Störung der Mucopolysaccharide, insbesondere eine Gleichgewichtsstörung des Hyaluronsäure-Hyaluronidasystems bei Epidermolysiskranken diskutiert werden, welche auf einzelne autosomale Gensubstitutionen zurückgeführt wird (Dorn 1957). So haben besonders Langhof (1952) und Dorn (1957) auf eine Verminderung des Heparinspiegels im Blut und auf eine dadurch bedingte Verkürzung der Gerinnungszeit bei Epidermolysiskranken hingewiesen. Heparin, ein Mucopolysaccharid, hat eine antithromboplastische Wirkung, so daß bei seiner Abnahme eine beschleunigte Gerinnung erfolgt. Es findet sich in großer Menge in den Mastzellen des Bindegewebes, und zwar wahrscheinlich besonders in den in ihnen enthaltenen Granula, worauf ihre Anfärbbarkeit mit basischen Farbstoffen, die für Heparin sehr charakteristisch ist, hindeutet.

Nach Niebauer (1960) kommt den Mastzellen nicht nur eine Speicherfunktion zu, sondern auch die Fähigkeit, biologisch aktive Substanzen zu bilden ("sekretorische Zellen", Heparinocyten, Histaminocyten).

Heparin scheint nun einen Einfluß auf die Blasenbildung zu haben, im Sinne ihrer Hemmung, wie die günstigen therapeutischen Versuche von Langhof mit Olobintininjektionen (die gleich einem Peptonschock zur Ausschüttung von Heparin führen) und die Erfolge von Dorn mit Heparin Gaben bei Epidermolysiskranken gezeigt haben. Diese Wirkung beruht vielleicht auf einem Eingriff in den bei der E. b. h. gestörten chemischen Aufbau der interzellulären Grundsubstanz, an dem die Hyaluronsäure neben der Chondroitinschwefelsäure besonders beteiligt ist. Die Hyaluronsäure, die aus einem Disaccharid (Glucuronsäure und N-Acetylglucosamin) als Grundeinheit aufgebaut ist, wird durch ein spezifisches Enzym, die Hyaluronidase, gespalten, wobei es zur Per-

meabilitätssteigerung und Abnahme der Viskosität kommt.

Langhof konnte durch Kinetin, ein Hyaluronidasepräparat, einen Blasenschub in einem Fall von Epidermolysis bullosa provozieren, während Hautgesunde auf die Injektion nicht reagierten.

Ob die von vielen Autoren angenommene besondere vasomotorische Erregungssteigerung des Gefäßnervensystems zu einer verminderten Heparinausschüttung und damit zu einem Überwiegen der Hyaluronidase über die Hyaluronsäure mit folgenden Blutgerinnungsstörungen führt, ist bisher nicht ganz geklärt (Langhof).

Die Genese der albo-papuloiden Effloreszenzen wird ebenfalls auf eine Störung des Hyaluronsäure-Hyaluronidasegleichgewichtes zurückgeführt (Götz und Meinicke 1955). Bei einer Verschiebung des Gleichgewichtes zu Gunsten der Hyaluronsäure soll es zu einer Bindegewebshypertrophie als Ausdruck der albo-papuloiden Effloreszenzen kommen.

Gasser und Walter (1949) weisen auf die verschiedene Lokalisation der Blasen und albo-papuloiden Effloreszenzen und ihre unterschiedlichen Blutstromverhältnisse hin. An den Extremitäten kommt es infolge der Endstrombahnen häufiger zu Durchblutungsstörungen, die zu hochgradiger Serodiapedese und damit Blasenbildung führen können. Am Stamm sind dagegen abnorme Kreislaufverhältnisse weit weniger ausgeprägt. Sie gehen nur mit einem geringgradigen Serumaustritt einher, der keine Blasen bildet, sondern eine Bindegewebshypertrophie zur Folge hat, die klinisch in albo-papuloiden Effloreszenzen zum Ausdruck kommt.

Für die Blasenentstehung bei Dermatosen mit ausschließlicher oder vorwiegend subepidermaler Lokalisation, wie z. B. im Falle der E.b.h. dyst., sind heute in erster Linie physico-chemische Zustandsänderungen der Basalmembran und der interfibrillären Grundsubstanz in Erwägung gezogen worden, wobei Veränderungen am PAS-reaktiven Grenzstreifen an eine Transformation des Mucopolysaccharidanteils vom Gel- in den Solzustand mit anschließender Auflösung denken lassen, die für die Blasenbildung bedeutsam sein könnte (Braun-Falco 1960). Im Falle der E.b.h. dyst. scheint eine genetisch induzierte verminderte Adhärenz zwischen Epidermis und Cutis vorzuliegen (Rothman 1954).

Daneben wird in neuerer Zeit für den Pathomechanismus der Blasenentstehung die Aktivierung hauteigener proteolytischer Fermente diskutiert, wodurch es zu Entmischungsvorgängen und Lösung der Mucopolysaccharide aus ihrer Bindung an Proteine kommt, die nun durch Hyaluronidase rasch depolymerisiert und in zunehmendem Maße wasserlöslich werden. Den Nachweis einer proteolytischen Aktivität des Blaseninhalts von verschiedenen Dermatosen, u. a. auch von E.b.h. simplex, an Fibroblastenkulturen mit Hilfe der Cytolyse konnten jüngst Herzberg und Rhode (1959) führen.

Bezüglich des Wirksamwerdens proteolytischer Fermente der Haut, in

der drei, durch pH/Optimum und Aktivitätsmodus sich unterscheidende Enzyme nachweisbar sind (Rothman 1954), kommen nach Traumen grundsätzlich zwei Mechanismen in Betracht: einmal eine Freisetzung durch eine direkte Einwirkung auf die geschädigten Zellen, zum anderen eine Inaktivierung der physiologisch vorhandenen Inhibitoren durch irgendwelche Noxen, wodurch die proteolytischen Fermente aktiviert werden. Letzteren Weg hält Rothman für wahrscheinlicher.

Was die in unserem Falle nachweisbaren Überschußbildungen des Bindegewebes betrifft, die ja neben den Blasen als das charakteristische Merkmal der albo-papuloiden Variante anzusehen sind, so wäre ihre Entstehung möglicherweise dadurch zu erklären, als infolge von Entmischungsvorgängen in der Grundsubstanz bei der Depolymerisation es zum Auftreten eines Bausteines der Hyaluronsäure, dem N-Acetyl-Glucosamin, kommt, der für die Bindegewebsproliferation zumindest als Teilfaktor verantwortlich gemacht werden könnte (s. auch Schallock und Lindner 1957, Schmidt - Matthiesen 1955).

V. Genetik

Wenn auch der bisherige Verlauf, das klinische Bild und der histologische Befund in unserem Fall der Epidermolysis bullosa hereditaria entsprechen, sichert erst der Nachweis der Heredität das Vorliegen dieser Krankheit. Es sind auch einige Fälle beschrieben worden, in denen eine Heredität nicht ersichtlich war (nach Touraine 6,8 % 1955). Diese Beobachtungen lassen sich jedoch zum Teil auf ungenügende Angaben der Erkrankten über die Familienangehörigen und unvollständige Stammbäume zurückzuführen oder auch auf Mutationsphänomene, wobei dann später evtl. der Nachweis durch das Auftreten der Krankheit bei der Nachkommenschaft erbracht wird.

In unserem Fall läßt sich aus der auf Seite 48 angegebenen Sippentafel bei einer relativ kleinen Anzahl persönlich untersuchter Familienmitglieder (Verhältnis von persönlich untersuchten zu anamnestisch erfaßten wie 4 : 22) das Vorliegen einer erblichen Hautkrankheit ableiten. Dabei zeigen zwei Familienmitglieder (A u. B) derselben Generation (II) Blasenbildungen und Nagelveränderungen im Sinne der dystrophisch-hyperplastischen Form der Epidermolysis bullosa (Touraine) und eine andere Familienangehörige (C) (II. Generation) lediglich Nageldystrophien, während in der folgenden Generation (III) wieder in einem Fall (D) epidermolytische Blasenbildungen und Nageldystrophien auftreten, die der einfachen dystrophischen Form entsprechen. Eine geschlechtliche Bevorzugung ist nicht ersichtlich, während Touraine ein leicht gehäuftes Auftreten der Epidermolysis bullosa dystrophica et hyperplastica beim männlichen Geschlecht sah (55 %).

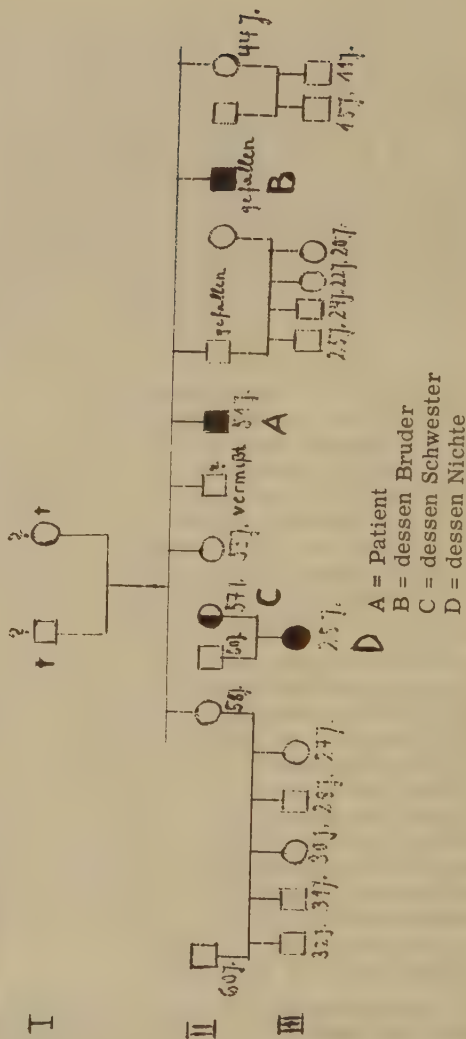
Auf die Schwierigkeit hinsichtlich der Deklaration einer dominanten Vererbung bei einer verhältnismäßig kleinen Anzahl von Erkrankten in einer Familie wurde in der Literatur anlässlich der Besprechung erblicher Erkrankung wiederholt hingewiesen, denn im klassischen Sinne ist ein Gen nur dann als dominant anzusehen, wenn es sich heterozygot in einem Merkmal realisiert und auf durchschnittlich 50 % der Nachkommen manifest vererbt. Man würde in unserem Fall, bei einer Erkrankung von zwei Brüdern, einer Schwester und deren Tochter, also besser von einer Erbanlage sprechen, die sich in der Regel dominant oder korrekter gesagt heterozygot äußert, bei einem Leiden, das auf Grund zahlreicher Beobachtungen, in der Regel einen dominanten Erbgang aufweist, aber - wie ersichtlich - auch wechselnde oder unvollständige Dominanz zeigen kann.

Der vorliegende Stammbaum bestätigt auch die schon von Siemens (1921) geäußerte Ansicht, daß in einer Sippe stets nur eine Manifestationsform der E. b. und niemals ein Nebeneinander von E. b. simplex und dystrophischen Formen zur Beobachtung kommt. Die Manifestationsschwankungen der dystrophischen Erscheinungen innerhalb derselben Familie (mit vollständiger Ausbildung des Krankheitsbildes bei zwei Brüdern, einer Schwester - lediglich mit Nageldystrophien - und der kompletten Symptomatik bei der Tochter letzterer entsprechen wohl

STAMMBAUM

Dieser stützt sich auf eigene Untersuchungen von zwei Schwestern und einer Nichte des Patienten und auf deren glaubwürdige Angaben über die anderen Familienmitglieder.

- ☐ ☐ epidermolytische Blasen, Nageldystrophien, Schleimhautveränderungen
☒ ☐ Nageldystrophien
☐ ☐ keine Anzeichen für Epidermolysis bullosa
☐ ☐ keine sicheren Aussagen über Epidermolysisblasen oder Nageldystrophien
- Generation.



auch den Beobachtungen von Touraine, nach denen er die "Classification des Epidermolyses Bulleuses" traf. Die Pasini'sche Form kann nach Angaben der Literatur in derselben Generation mit der dystrophischen Form alternieren, so daß die E.b.h. dyst. et albo-papuloidea Pasini zwar im klinischen Erscheinungsbild eine unbestrittene Sonderstellung einnimmt, im genetischen Sinne jedoch der dominant erblichen dystrophisch-hyperplastischen Form einzuordnen ist.

Die E.b. polydysplastica tritt in vielen Fällen als Geschwister- und Konsanguinitätserkrankung auf, weniger häufig als Solitärleiden, ganz selten über mehrere Generationen. Da sie einen rezessiven Erbgang zeigt, kommt die polydysplastische Form der Epidermolysis bullosa im vorliegenden Fall auch in genetischer Hinsicht nicht in Betracht.

Fließende Übergänge der verschiedenen Epidermolysisformen erschweren häufig die Einordnung und machen manchmal eine Abgrenzung unmöglich.

VL Therapie

Auf Grund der ungenügenden Kenntnis der Krankheitsursache der Epidermolysis bullosa und der Erbgebundenheit des Leidens sind nur palliative Behandlungsmaßnahmen möglich, so daß verschiedene Stoffe zur Anwendung kamen und in einigen Fällen zur Besserung geführt haben.

Rollier und Maury (1951) empfehlen Injektionen (i. c. und i. m.) von Rekonvaleszentenserum Verbrennungskrankter, kombiniert mit Vit. B-Komplex- und Vit. P-Gaben (Annahme eines antiakantholytischen Faktors, der dem Wirkungsprinzip des ACTH entspricht). Nach längerer Medikation führte diese Therapie zum Verschwinden der Erscheinungen.

Eine Corticosteroid-Therapie wurde in verschiedenen Fällen mit unterschiedlichem Erfolg angewandt. Vernier und Pringuet (1953) erzielten eine Besserung und Heilung durch ACTH-Behandlung und Vit. C-Gaben. Ebenso bewährte sich nach Enell und Lindeas (1953) eine sechswöchige Cortison-Behandlung bei einem kleinen Mädchen. Lamb (1947) sah eine sehr günstige Wirkung von Pregniolenacetat (500 mg/die), doch muß diese Therapie evtl. bis zur Pubertätszeit fortgeführt werden.

Beinhauer und Jacob (1939) sahen eine wesentliche Besserung nach gonadotropen Substanzen, während andere Autoren Erfolge mit Thyreoidea-Gaben oder Adrenalin erzielten (White, Longo)

Weiterhin sind Vitamin A in hohen Dosen, Vitamin C- und Vitamin B₁₂-Gaben versucht worden. Auch sind Ephedringaben vor besonderen Belastungen empfohlen worden.

In neuerer Zeit bewährten sich am besten Substanzen mit Antihyaluronidase-Wirkung wie Cortison, Heparin (Langhof 1952, Neyrond 1954, Dorn 1957). Langhof wandte Heparin lokal in Form der Thrombophobsalbe an und gab außerdem Olobintin-Injektionen bei kochsalzfreier Kost. Nach Dorn (1957) führte eine Therapie mit Depot Liquemin (Heparin + Ephedrin-Hydrochlorid) bei individueller Dosierung zu einer ausreichenden Kupierung der Blasenschübe.

Weiterhin wurde eine Germanin-Medikation empfohlen ("Bayer 205"). Germanin hat neben einer trypanoziden Wirkung eine Reihe anderer wichtiger physikalisch-chemischer und biologischer Eigenschaften. Offenbar besteht seine Wirkung in einer Hemmung gewebseindlicher proteolytischer Fermente (Götz, Meinicke 1955), außerdem bewirkt es eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit und eine Hemmung der Hyaluronidase.

Fuchs (1952) sah einen Rückgang der Erscheinungen nach Rohleberapplikation. Nach Frieboes bewirken Kieselsäuregaben (Equisetum Teep) eine erhöhte Festigkeit der Hautfasern.

Antihistaminica wurden auch versucht.

Eigene Therapieversuche

Zunächst behandelten wir unseren Patienten lokal mit Thrombophob-salbe bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin C und Reducdyn, wonach es zu einer gewissen Rückbildung der bullösen Hauterscheinungen und des zeitweise erheblichen Juckreizes kam. Ferner leiteten wir klinisch die Therapie mit Sintrom (3-(4'-Nitrophenyl)- β -acetyl-äthyl)-4-oxycumarin), einmal 1/2 bis 3 mal 1/2 Tabl./die unter laufender Kontrolle des Prothrombinspiegels ein, die ambulant mit einer Erhaltungsdosis von einer Tablette jeden zweiten Tag fortgesetzt wird. Der Prothrombinspiegel liegt bei dieser Dosierung zwischen 30 und 60 %. Diese Therapie wird jetzt seit zwei Jahren ununterbrochen durchgeführt. Die Verträglichkeit des Sintrom ist gut. Nebenerscheinungen traten in dem Zeitraum der Beobachtung bei dem Patienten nicht auf. Zu Blasenbildungen kam es im ersten Jahr der Behandlung nur noch gelegentlich und vereinzelt. Über Juckreiz wurde hauptsächlich in der wärmeren Jahreszeit geklagt. Seit einem halben Jahr haben sich überhaupt keine Blasen mehr gezeigt. Der Patient gibt an, daß der Juckreiz nur noch an den tablettenfreien Zwischentagen verstärkt auftrate und er sich so beschwerdefrei wie seit Jahren nicht mehr fühle.

VII. Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wird ein geschichtlicher Überblick über die Epidermolysis bullosa hereditaria gegeben. Eine einheitliche Einteilung der verschiedenen Formen der Epidermolysis bullosa hereditaria nach klinischen und genetischen Gesichtspunkten hat sich noch nicht allgemein durchgesetzt. Vorwiegend werden heute unterschieden die Epidermolysis bullosa simplex und die Epidermolysis bullosa dystrophica, von einigen Autoren zusätzlich die Epidermolysis bullosa polydysplastica.

Im zweiten Teil wird über eine familiäre Epidermolysis bullosa aus der Hautklinik der Freien Universität im Rudolf-Virchow-Krankenhaus berichtet.

In der nachfolgenden Diskussion wird aus dem klinischen Bild mit Blasen, Nageldystrophien, Schleimhautveränderungen, Milien und allgemeinen Begleitsymptomen und aus den histologischen Befunden unter Berücksichtigung des einschlägigen Schrifttums auf das Bestehen einer Epidermolysis bullosa hereditaria geschlossen. Darüber hinaus sprechen die bei dem Patienten vorhandenen albo-papuloiden Effloreszenzen am Stamm und den proximalen Anteilen der Extremitäten für das Vorliegen der relativ seltenen albo-papuloiden Variante, die in diesem Falle nur abortiv ausgeprägt ist.

Der vierte Teil der Arbeit befaßt sich mit der Pathogenese und Ätiologie der Epidermolysis bullosa hereditaria. Dabei wird ein Überblick über die heute diskutierte, aber noch weitgehend theoretische Vorstellung der Epidermolysis bullosa hereditaria gegeben.

Im genetischen Teil wird für unseren Fall ein dominanter Erbgang festgestellt. Ein solcher Erbgang wird auch in der Literatur für die Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica et albo-papuloidea angegeben. Daß die dystrophische Form und die Pasinische Form nebeneinander bestehen können, wird auch in genetischer Hinsicht bestätigt.

Am Schluß werden verschiedene Therapieversuche dargestellt. Durch die Dauermedikation von Sintrom ®, einem Oxy-Cumarin-Präparat, während einer Beobachtungszeit von zwei Jahren konnte symptomatisch eine deutliche Besserung erzielt werden.

Literaturverzeichnis

- Anderson, D. S. Epidermolysis bullosa dystrophica.
Brit. J. Derm. 61, 424 (1949).
- Anning, S. T.
M. A. M. D. Camb Recurrent Bullous Eruption of the Feet.
M. R. C. P. Brit. J. Derm. 63, 104 (1951).
- Bartels, E. D. Eine Familie mit Epidermolysis bullosa
hereditaria. Zbl. Haut-Geschl.-Krkh.
Bln. 63, 145 (1940).
- Baumann, R. Kasuistischer Beitrag zur Epidermolysis
bullosa hereditaria dystrophica.
Derm. Wschr. Leipzig, 130, 1003 (1954).
- Beinhauer, L. G. Epidermolysis bullosa.
Arch. Dermat. Syph. Chicago, 40, 672
(1939).
- Blumer Hereditäre Neigung zu traumatischer
Blasenbildung. Arch. Dermat. Syph.
Berlin, 24, 108 (1892).
- Braun-Falco, O. Histochemische Befunde bei "Pemphigus
mit subepidermaler Blasenbildung",
gleichzeitig ein Beitrag zur Pathogenese
subepidermaler Blasenbildung.
Arch. klin. Exper. Dermat. 211, 213
(1960).
- Bukosky Ein Beitrag zur Lehre der sogen. Epi-
dermolysis bullosa hereditaria. Arch.
Dermat. Syph. Berlin, 67, 163 (1903).
- Burgun, M. R. Un cas d'épidermolyse bulleuse dystro-
phique. Bull. Soc. frc. dermat. syph.
60, 324 (1953).
- Burbact, J. P. E. Experiments on the Blister Formations.
I. Experiments with Proteolytic Enzymes
and Hyaluronidases. Dermatologica
6, 118 (1959).
- Cockayne, E. A. Recurrent Bullous Eruption of the Feet.
Brit. J. Derm. 50, 358 (1938).
- Coste, M. M. F.
B. Piguet
J. Civatte Un cas d'épidermolyse bulleuse poly-
dysplasique améliorée par l'A.C.T.H.
Bull. Soc. frc. dermat. syph.
59, 89 (1952).
- Darier, P. Lehrbuch der Dermatologie. Hans Huber,
Bern, 1949.

- Degos, R. Dermatologie. Flammarion éd. Paris 1953.
- Degos, R.
E. Lortrat-Jacob
J. Delort et Sainrapt Epidermolyse bulleuse dystrophique, type albo-papuloide de Pasini. Bull. Soc. fr. dermat. syph. 54, 164 (1947).
- Degos, R.
G. Garnier, E. Vission
H. Basset Epidermolyse bulleuse dystrophique familiale, type albo-papuloide de Pasini. Bull. Soc. fr. dermat. syph. 55, 397 (1948).
- Dorn, H. Beobachtungen an zwei Familien mit Epidermolysis bullosa hereditaria simplex. Zschr. Haut-Geschle.-krkh. Berlin, 23, 40 (1957).
- Dorn, H. Biochemisch-genetischer Beitrag zur Epidermolysis bullosa hereditaria und entsprechende therapeutische Maßnahmen. Zschr. Haut-Geschl.-krkh. Berlin, 23, 316 (1957).
- Ehlers, R. Erbbiologische Betrachtungen über Epidermolysis bullosa hereditaria. Derm. Wschr. Leipzig, 101, 1207 (1935).
- Enell, H.
K. Lindeas Epidermolysis bullosa hereditaria dystrofica. I. Treatment with cortisone. Acta Derm. Venereol. Stockholm, 33, 488 (1953).
- Frieboes zit. nach Langhof, H. Derm. Wschr. Leipzig, 126, 764 (1952).
- Fuchs, F. Kasuistik. Derm. Wschr. Leipzig, 125, 303 (1952).
- Fuhs, H. Über Epidermolysis bullosa traumatica hereditaria (Köbner). Arch. Dermat. Syph. Berlin, 153, 157 (1927).
- Gans, O.
und Steigleder Histologie der Hautkrankheiten. Bd. II. Springer-Verlag, Heidelberg 1957.
- Gasser, J.
H. Walter Zur Kenntnis der Epidermolysis bullosa et albo-papuloidea Pasini. Derm. Wschr. Leipzig, 120, 417 (1949).
- Goldscheider zit. nach Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. VII. Julius Springer, Berlin 1931.
- Gottron, H.
Ellinger, F. Beitrag zur Klinik der Porphyrrie. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 164, 11 (1931).

- Gottron, H.
F. Ellinger
Klinische und experimentelle Befunde bezüglich der Reaktion des Gefäßbindegewebes der Haut bei Porphyrie. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 167, 325 (1933).
- Gottron, H.
Ungewöhnliche blasenbildende Dermato-
se bei Porphyrie. Zbl. Haut-Geschl.-krkh.
65, 326 (1940).
- Gottron, H.
Dystrophia albo-papuloidea. Zbl. Haut-
Geschl.-krkh. 70, 2 (1943).
- Gottron, H.
W. Schönfeld
(J. J. Herzberg)
Dermatologie und Venereologie Bd. II.
Georg Thieme, Stuttgart 1958.
- Götz, H.
Germanin-Bismogenol-Behandlung der
Pyoderma chronica vegetans et ulce-
rans. Hautarzt 3, 418 (1952).
- Götz, H.
und K. Meinicke
Zur Klinik und Therapie der Epidermo-
lysis bullosa et albo-papuloidea. Derm.
Wschr. Leipzig, 131, 481 (1955).
- Graciansky
et Bouille
Atlas der Dermatologie Bd. II: "Bul-
löse Epidermolysen". G. Fischer,
Stuttgart o. J.
- Grochocki, F.
Über Ösophagusstenosen bei Epidermo-
lysis bullosa hereditaria (zu der Arbeit
von G. W. Korting). Zschr. Haut-
Geschl.-krkh. Berlin, 22, 11 (1957).
- Grundherr von
Epidermolysis bullosa mit Nageldystro-
phien, Ref. Derm. Wschr. Leipzig,
127, 607 (1953).
- Gulden
und Niebauer
Epidermolysis bullosa hereditaria des
Neugeborenen. Zschr. Haut-Geschl.-
krkh. 23, 363 (1957).
- Hachez
Über Epidermolysis bullosa hereditaria
dystrophica. Derm. Zschr. Berlin, 37,
153 (1922).
- Hallopeau
Sur une dermatose bulleuse infantile
avec cicatrices indélébiles etc.
Ann. dermat. syph. Paris, 414 (1890).
- Heller, J.
Nagelerkrankungen bei Epidermolysis
bullosa hereditaria. Jadassohns Hand-
buch der Haut- und Geschlechtskrankhei-
ten. Julius Springer Berlin 1931. XIII/2
- Herzberg, J. J.
Epidermolysis bullosa hereditaria in:
Dermatologie und Venereologie Bd. II,
Teil I, S. 732 ff., s. a. a. O.

- Herzberg, J. J.
und B. Rhode Über den Mechanismus der Blasenbildung. I. Nachweis der proteolytischen Aktivität des Blaseninhaltes. Dermatologica. Basel, 118, 396 (1959).
- Heymann Beiträge zur Kenntnis der Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 153, 624 (1927).
- Höcker, H. Die Kennzeichnung der remissionsfähigen und der malignen Verlaufsform des Pemphigus chronicus nach dem Blutbild. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 187, 181 (1948).
- Höcker, H. Untersuchungen über die Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 193, 406 (1951).
- Hodara, M.
und H. Behdjat Histologische Untersuchungen der blässigen und atrophischen Partien eines Falles von Epidermolysis bullosa (Köbner). Derm. Wschr. Leipzig, 77, 1288 (1923).
- Hoffmann, E. Ref. Zbl. Haut-Geschl.-krkh. 19, 202 (1926).
- Hoffmann, E. zit. nach Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Julius Springer Berlin 1931, Bd. VII.
- Jensen, G. Epidermolysis bullosa hereditaria. ACTH-Behandlung. Ref. Zbl. Haut-Geschl.-krkh. 79, 273 (1952).
- Keining, E. Epidermolysis bullosa hereditaria tarda. Ref. Zbl. Haut-Geschl.-krkh. 26, 353 (1928), sowie 59, 125 (1938).
- Keining, E.
und H. Wohnlich Epidermolysis bullosa hereditaria hyperplastica. Derm. Wschr. Leipzig 127, 418 (1953).
- Köbner, H. Hereditäre Anlage zur Blasenbildung. Dtsch. med. Wschr. 12, 21 (1886).
- Köbner, H. Bemerkungen zur neuen Literatur über Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. Dermat. Syph. Berlin 70, 125 (1904).
- Korting, G. W. Zur Kenntnis der sogenannten rezidivierenden Blasenruptionen an den Füßen bei heißem Wetter (Weber-Cockayne). Zschr. Haut-Geschl.-krkh. 17, 36 (1954).

- Krijnen, J. J. Zur Epidermolysis bullosa traumatica hereditaria dystrophica. Arch. Dermat. Syph. Berlin 164, 61 (1931).
- Langhof, H. Zur Epidermolysis bullosa. Derm. Wschr. Leipzig 126, 764 (1952).
- Lamb, J. H.
B. Halpert Epidermolysis bullosa hereditaria of the newborn. Arch. Dermat. Syph., Chicago 55, 369 (1947).
- Leinbrock, A. Epidermolysis bullosa dystrophica et albo-papuloidea Pasini et ulcero-vegetans mit diffuser Hämangiomatose bei Schilddrüsendysfunktion. Hautarzt 7, 395 (1954).
- Leonie, A. Recherches sur le mécanisme de formation des bulles dans l'épidermolyse bulleuse simplex. Ann. dermat. syph. Paris, 8, 10, 501 (1950).
- Linser, P. Epidermolysis bullosa hereditaria. Ref. Zbl. Haut-Geschl.-krkh. 88, 196 (1954).
- Longo zit. nach Enell und Lindeas. Acta Derm. Venereol. Stockholm, 33, 488 (1953).
- Lutz, W. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Karger, Basel 1957.
- Marchionini, A. Über Epidermolysis bullosa dystrophica vegetans. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 176, 347 (1938).
- Maskillejson, L. Ref. Zur Lehre der dystrophischen Form der Epidermolysis bullosa hereditaria. Zbl. Haut-Geschl.-krkh. 30, 609 (1929).
- Mayr, J. H.
und R. Katz Zur Frage der Epidermolysis bullosa. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 139, 215 (1922).
- Mendes da Costa Typus maculatus et bullosa hereditaria dystrophica. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 91 (1908).
- Merklen, F. P.
G. Solente
R. Watlebed Epidermolyse bulleuse transmise en dominance. Existence des dystrophies unguéales. Bull. Soc. fr. dermat. syph. 58, 230 (1951).
- Merklen, F. P.
G. Solente
A. Deschâtrés Nouveau cas d'épidermolyse bulleuse dystrophique. Bull. Soc. fr. dermat. syph. 59, 10 (1952).

- Nager Über Verengung des Kehlkopfes und der Speiseröhre bei sogenannter Epidermolysis bullosa hereditaria. Zschr. HNO-Heilkunde 21, 426 (1928).
- Neyrond Epidermolysis bullosa congénitale. Praxis 705 (1954).
- Nicolas Dermatose congénitale et familiale à lésions trophiques ulcéro-vegetantes à debut pemphigoïde, avec dystrophies unguéales. Ann. dermat. syph. Paris, 4, 385 (1913).
- Moutot
- Charlet
- Niebauer, G. Gegenwärtiger Stand der Mastzellenforschung. Klin. Wschr. 14, 673 (1960).
- Pailheret zit. nach Degos, R. Dermatologie, s. a. O.
- Pasini, A. Dystrophie cutanée bulleuse atrophicante et albo-papuloïde. Ann. dermat. syph. Paris, 6, 4104 (1928).
- Percival, G. H. Observations on the structure and formation of Bullae. Brit. J. Derm. 61, 77 (1949).
- Hannay, R. W.
- Portugal, H. Symmetrische Bullosis der unteren Extremitäten. Hautarzt 10, 170 (1959).
- Rasponi, L. Multiple Epitheliomatose der Beine auf dem Boden einer Epidermolysis bullosa dystrophica eines Syphilitikers, mit dystrophischen Skelettveränderungen der unteren Gliedmaßen. Ref. Derm. Wschr. Leipzig, 126, 747 (1952).
- Rélias, A. Deux cas d'épidermolyse bulleuse dystrophique. Bull. Soc. fr. dermat. syph. 64, 368 (1957).
- Maissa, S.
- Riecke, E. Bullöse Genodermatosen in Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Julius Springer Berlin 1931.
- Riecke, E. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Julius Springer Berlin 1918. VII.
- Robert, P. Epidermolysis bullosa dystrophicaartige Dermatose bei congenitaler Porphyrinurie. Dermatologica 97, 106 (1948).
- Röckl, H. Carcinom bei Epidermolysis bullosa dystrophica. Hautarzt 7, 463 (1956).

- Rollier, L.
P. H. Maury
Epidermolyses bulleuses: Blanchiment par injections intradermiques et intramusculaires de sérum de brûlé reconvalescent à doses progressives. Bull. Soc. fr. dermat. syph. 58, 271 (1951).
- Rothman, H.
Physiology and Biochemistry of the Skin. Pathophysiology of Blister Formation The University of Chicago Press 699 (1954).
- Sakaguchi
Über Epidermolysis bullosa hereditaria. Köbner. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 121, 379 (1916).
- Schallock, G.
und H. Lindner
Beitrag zur Frage der Entmischungszustände in den Grundsubstanzen des Bindegewebes. Die Medizinische 12 (1957).
- Schiller
Zungen-Carcinom bei Epidermolysis bullosa dystrophica. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 209, 643 (1960).
- Schmidt-Matthiesen, H.
Virchows Arch. 327, 419 (1955).
- Sonek
On the aetiology of epidermolysis bullosa hereditaria. Acta dermat. venereol. 28, 498 (1948).
- Siemens, H. W.
Zur Klinik, Histologie und Ätiologie der sogenannten Epidermolysis bullosa traumatica (Bullosis mechanica) mit klinisch-experimentellen Studien über die Erzeugung von Reibungsblasen. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 134, 454 (1921).
- Siemens, H. W.
Über rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 136, 69 (1921).
- Siemens, H. W.
Grundbegriffe der modernen Vererbungslehre. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 137, 306 (1921).
- Siemens, H. W.
Studie über die Vererbung von Hautkrankheiten. I. Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 139, 45 (1922).
- Siemens, H. W.
Über die Differentialdiagnose der mechanisch bedingten Blasenausschläge, mit Beiträgen zur Kasuistik der sogenannten Epidermolysis bullosa. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 139, 80 (1922).

- Siemens, H. W. Literarisch-statistische Untersuchungen über die einfache und dystrophische Form der sogenannten Epidermolysis (autonome Bullosis mechanica). Arch. Dermat. Syph. Berlin, 143, 390 (1923).
- Siemens, H. W. Dichtung und Wahrheit über die Ichtyosis bullosa. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 175, 590 (1937).
- Siemens, H. W. Über die Frage des Auftretens der Epidermolysisformen einer Familie. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 196, 173 (1937).
- Spiethoff Der Blutbefund bei der Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. Dermat. Syph. Berlin, 123, 877 (1916).
- Steurer Arch. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 108, 11 (1921).
- Stritzler Diagnosis: Epidermolysis bullosa dystrophica type, with stricture of esophagus. A. M. A. Arch. Dermat. Syph. 81, 281 (1961).
- Touraine, A. Classification des Epidermolyses bulleuses. Ann. dermat. syph. Paris, VIII, 2, 309 (1942).
- Touraine, A. Héredité en Médecine. Masson & Cie. Paris 1955.
- Tryb und Kogoj Über eine chronisch-papulöse in Atrophie ausgehende Dermatose mit zeitweiser Blasenbildung (Beitrag zur Frage der dystrophischen Form der Epidermolysis bullosa hereditaria). Arch. Dermat. Syph. Berlin, 150, 287 (1926).
- Tulipan, L. Epidermolysis bullosa dystrophica rec. type). Arch. Dermat. Syph. Chicago, 37, 22 (1938).
- Vernier, P. et G. Pringuet Un cas de guérison complète d'épidermolyse bulleuse dystrophique congénitale par l'A.C.T.H. Bull. Soc. frc. dermat. syph. 60, 58 (1953).
- Vilanova, X. J. Pinol Aguadé Beitrag zur Kenntnis der Epidermolysis bullosa dystrophica ulcero-vegetans. Hautarzt 3, 514 (1952).
- Walter, F. M. D. Lever Histopathology of the Skin, 2 end ed. Philadelphia 1954, S. 47.

Wartrin, J.
P. Kissel
J. Beury
J. Barbier

White

Deux nouvelles géno-neuro-dermatoses:
l'épidermolyse bulleuse dystrophique
et l'ichtyose congénitale. Bull. Soc.
frç. dermat. syph. 60, 66 (1953).

zit. nach Enell und Lindeas. Acta
Derm. Venereol. Stockholm, 33, 488
(1953).

Herrn Privatdozenten Dr. med. Werner Thies
bin ich für die Überlassung des Themas sowie für
seine Unterstützung bei der Bearbeitung zu Dank
verpflichtet.

Auch Herrn Dr. med. Rudi Käfer danke ich für
die fotografischen Aufnahmen und Frau Irmgard
Warns für die Ausführung der Abzüge.

Lebenslauf

Am 28. 7. 1935 wurde ich, Ruthild Simon, als drittes von vier Kindern des Reichsbankrates Heinrich-Walter Simon und seiner Ehefrau Margarete Simon, geb. Vibeau, in Berlin geboren.

Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich von 1945 bis 1951 die Malwida-von-Meyenbugschule und darauf die Droste-Hülshoffschule OWZ in Berlin-Zehlendorf, an der ich im März 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer 1954 begann ich mein Studium an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich im Oktober 1956 das Physikum und Ende des Jahres 1960 das Staatsexamen.

Seit dem 1. März 1961 bin ich als Medizinalassistentin tätig.

